



Università di Pisa

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica

Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

Endoplastite e dose ottimale dell'antibiotico: esperienza con daptomicina

Candidato:

Andrea Viviani

Relatore:

Prof. Francesco Menichetti

Anno Accademico 2014/2015

INDICE

Riassunto.....	3
-----------------------	----------

Sezione I - INTRODUZIONE

1. Epidemiologia.....	4
2. Fattori di rischio.....	6
3. Mortalità e ripercussioni economiche.....	8
4. Patogenesi.....	10
5. Microbiologia.....	15
6. Clinica e complicanze.....	17
7. Diagnosi.....	20
8. Trattamento.....	25
9. Prevenzione.....	35

Sezione II - LO STUDIO

1. Materiali e metodi.....	36
2. Risultati.....	38
3. Discussione.....	49
4. Conclusioni.....	52

<u>Sezione III – BIBLIOGRAFIA.....</u>	53
-----------------------------------------------	-----------

Riassunto

Le endoplastiti, anche dette endocarditi correlate ai CIED (Cardiovascular Implantable Electronic Device), sono infezioni gravi la cui incidenza è in aumento. Il meccanismo patogenetico principale è la contaminazione del dispositivo con la flora cutanea del paziente durante l'impianto del dispositivo. I batteri del genere *Staphylococcus* spp causano oltre il 70% dei casi di infezione, oltre ad alcuni germi classicamente considerati come contaminanti (*Propionibacterium* e *Corynebacterium* spp). Sono rare le infezioni da germi gram negativi e da funghi. Le manifestazioni cliniche sono quelle di una endocardite destra a decorso subacuto, con sintomatologia sistemica subdola. I cardini della diagnosi sono rappresentati dall'imaging ecocardiografico e dalle indagini microbiologiche volte a isolare il patogeno responsabile. La diagnosi microbiologica definitiva è data dalle colture del materiale adeso agli elettrocateteri una volta effettuato l'espianto del dispositivo, che si rende necessario nella quasi totalità dei casi per poter raggiungere la guarigione completa, in associazione alla terapia antibiotica. La scelta della terapia antimicrobica ricade su antibiotici beta-lattamici nel caso di ceppi di stafilococchi MS, mentre nel caso di isolati MR si opta per i glicopeptidi, il linezolid o la daptomicina, quest'ultima utilizzabile anche sui ceppi vancomicina-resistenti. La daptomicina è stata proposta anche in altri setting a dosaggi più alti di quelli raccomandati per il trattamento di varie "difficult-to-treat infections" da germi gram positivi, con un discreto successo in termini di efficacia e sicurezza. Le evidenze in letteratura sull'utilizzo della daptomicina ad alte dosi nelle endocarditi CIED-correlate sono però scarse. In questo senso il nostro studio fornisce un importante contributo. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati anagrafici, clinici, microbiologici e relativi all'outcome di 42 pazienti consecutivi con endocardite CIED-correlata trattati con daptomicina per la suddetta infezione, suddivisi poi in 2 gruppi in base al dosaggio di farmaco effettuato: <6.5 mg/Kg/die (20 pazienti), e >6.5 mg/Kg/die, cioè alti dosaggi *off label* (22 pazienti). Sono stati poi analizzate le differenze tra i due gruppi in termini di dati anamnestici, comorbidità e outcome, valutando l'eventuale mortalità o recidiva dell'infezione 1 e 6 mesi dopo la rimozione del dispositivo infetto. I risultati evidenziano che non c'è una differenza statisticamente significativa negli esiti (mortalità e recidiva) tra i 2 gruppi, dimostrando che il dosaggio di daptomicina non influisce sull'outcome se il dispositivo viene interamente rimosso.

Sezione I - INTRODUZIONE

1. EPIDEMIOLOGIA

I pacemaker (PM), i defibrillatori impiantabili (ICD) e i dispositivi di risincronizzazione cardiaca (CRT), definiti globalmente come “Cardiovascular Implantable Electronic Device” (CIED), sono dispositivi medici che regolano ritmo e frequenza cardiaca, e permettono l'accoppiamento elettromeccanico della contrazione miocardica [1]. Il loro impiego in gruppi selezionati di pazienti ha permesso un miglioramento significativo della qualità della vita e della sopravvivenza [2]. Dal momento in cui questi dispositivi sono stati introdotti nella pratica clinica, è stato riportato un progressivo incremento delle indicazioni al loro impianto e, quindi, ad un aumento del numero di pazienti portatori un PM/ICD; ad esempio, nell'analisi di Zhan et al, effettuata negli USA, si rivela un aumento del 19% e del 60% nel tasso di posizionamento di PM e ICD, rispettivamente, dal 1997 al 2004 [3], e varie altre analisi confermano questa tendenza [4, 5]. Contestualmente è aumentata anche l'età media dei pazienti destinatari di questi dispositivi, con un incremento del tasso di impianto anche nei soggetti di età superiore a 80 anni [4]. La World Survey of Cardiac Pacing and Cardioverter Defibrillator del 2001 ha analizzato l'epidemiologia dei pazienti portatori di CIED in 50 Stati, osservando che una percentuale compresa tra il 20 e il 35% dei pazienti impiantati nei Paesi occidentali ha un'età maggiore di 80 anni [6].

Questi due fattori, l'aumento del numero di impianti e l'aumento dell'età media dei pazienti destinatari (e quindi delle comorbidità associate), hanno portato ad un incremento delle complicanze infettive correlate all'uso di questi dispositivi [7, 8]. Varie analisi hanno confermato questo trend [5, 9], tra cui lo studio di Cabell et al, che ha mostrato un aumento del 124% del tasso di infezione di PM e ICD in 9 anni (da 0,94 a 2,11 infezioni per 1000 dispositivi/anno) [10]. Tali dati, relativi all'incidenza delle complicanze infettive di PM/ICD, sono sovrapponibili all'analisi retrospettiva di Uslan et al [11] su 1524 pazienti in Minnesota dal 1975 al 2004, in cui l'incidenza di infezioni di PM risultò essere di 1,9 per 1000 dispositivi/anno.

Il trend in aumento delle infezioni correlate ai CIED è stato ampiamente osservato in vari studi, ma l'incidenza di queste infezioni rimane comunque un dato molto variabile: infatti, può oscillare dal 0.5% al 2.2% a seconda delle casistiche prese in considerazione. Un importante studio, condotto in Danimarca, ha osservato un'incidenza di 1.82 infezioni per 1000 PM/anno dal 1982 al 2007 [12], dato analogo a quello rilevato da Uslan in Minnesota nello studio sopra citato. Lo stesso studio danese mostrava anche un aumento di incidenza di infezioni del dispositivo nei reimpianti/sostituzioni rispetto al primo impianto: un maggior numero di interventi a carico del dispositivo dopo l'impianto iniziale erano associate con un sostanziale aumento del rischio di infezioni PM-correlate. Sembra inoltre che il tasso di infezione sia maggiore nel caso dei ICD rispetto ai PM, come riportato nello studio multicentrico condotto in Italia da Landolina et al su 3253 pazienti [13]. Questa differenza del rischio infettivo tra i le 2 tipologie di dispositivi potrebbe essere dovuta alle particolari caratteristiche degli elettrocateri per defibrillazione, meno manovrabili e più rigidi, possono determinare un aumento del tempo di impianto e del rischio di complicazioni periprocedurali, tra cui appunto la contaminazione e l'infezione [14]. In contrasto a questi dati, che mostrerebbero un aumentato rischio di infezione dispositivo-correlata nei pazienti con ICD, due grossi studi hanno mostrato che non ci sono differenze tra il tasso di infezione nei pazienti portatori di ICD o CRT rispetto a quelli con PM [15, 16].

2. FATTORI DI RISCHIO

Una gran numero di condizioni concomitanti e comorbidità associate sono state individuate come fattori di rischio per l'infezione di questi dispositivi. I fattori di rischio per le infezioni CIED-correlate si possono suddividere in 3 gruppi: quelli relativi al paziente, alla tipologia di dispositivo impiantato e alla procedura di posizionamento dello stesso.

Fattori di rischio correlati al paziente: l'età avanzata [12, 17, 18] e il sesso maschile [12, 19] sono associati a un maggiore rischio di infezione del dispositivo, anche se nella meta-analisi di Konstantinos et al [20] è stato evidenziato che, più che l'età avanzata, sono le comorbidità del paziente che aumentano il rischio infettivo. Tra queste le più significative sono il diabete mellito [16, 21], la BPCO [22], lo scompenso cardiaco [23, 24], la malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) e la malattia renale terminale (End Stage Renal Disease, ERSD) [23, 25, 26]. In particolare, in uno studio monocentrico su 4856 pazienti, la malattia renale cronica moderata o grave è stato visto essere la comorbidità che aumenta maggiormente il rischio di infezione CIED-correlata (OR 4.8) [23]. Per quanto riguarda le concomitanti terapie farmacologiche è stato osservato che la terapia anticoagulante con warfarin è un fattore di rischio per le infezioni del dispositivo [16, 23], come anche la terapia corticosteroidica prolungata [24, 27]. Altri fattori di rischio relativi al paziente sono la presenza simultanea di un CVC permanente [18] e l'anamnesi positiva per pregressa infezione del dispositivo [24]. Quindi, riassumendo, tutti i fattori che facilitano gli ematomi della tasca o le batteriemie si associano ad un aumentato rischio di infezione del dispositivo.

Fattori di rischio correlati al dispositivo impiantato: vari studi riportano che i dispositivi ICD o CRT sembrano essere più a rischio di infezione rispetto ai PM [11, 13, 26, 28] anche se esistono 2 grossi studi che non hanno evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa nel tasso di infezione tra i vari tipi di dispositivi [15, 16]. Il quantitativo di "hardware" del dispositivo è direttamente correlato con il rischio infettivo, ed in particolare è stato osservato come i PM bicamerali [12, 24] e i dispositivi con >2 elettrocateri [27] siano più a rischio di infezione rispetto agli altri.

Altri fattori di rischio correlati alle caratteristiche del dispositivo sono il posizionamento in sede addominale del generatore [29] e la presenza di elettrocateri epicardici posizionati con intervento cardiocirurgico [22].

Fattori di rischio correlati alla procedura: è molto probabilmente la classe di fattori di rischio più importante delle 3 in quanto il meccanismo principale di infezione del dispositivo è la sua contaminazione al momento dell'impianto o durante le successive manipolazioni [7, 30]. I dati anamnestici di un precedente posizionamento di PM temporaneo o un alto numero di precedenti manipolazioni del dispositivo sono fattori di rischio riconosciuti [12, 22, 31]. Allo stesso modo, la necessità di re-intervento e la revisione/sostituzione del dispositivo aumentano il rischio di contaminazione e quindi di infezione [13, 21, 31]. Nel contesto della procedura sono invece fattori di rischio accertati la durata dell'intervento (che aumenta quindi il rischio di contaminazione) [26, 32] e l'esperienza dell'operatore responsabile dell'impianto del dispositivo [33]: nello studio di Al-Khatib et al infatti è risultato evidente un maggiore tasso di complicanze infettive e meccaniche nei casi in cui il dispositivo veniva impiantato da medici con una esperienza previa di < 11 procedure/anno (OR 2.47). L'autore quindi conclude che l'impianto di questi dispositivi dovrebbe essere effettuato in centri con un adeguato volume di casi annui, per evitare appunto complicanze legate all'inesperienza dell'operatore. Senza dubbio però i due principali fattori di rischio infettivo periprocedurali, individuati nella maggioranza degli studi, sono l'assenza di profilassi antibiotica al momento dell'impianto e la formazione di un ematoma nella tasca di generatore nel periodo precoce post-impianto [32, 34]. Il beneficio della profilassi antibiotica prima dell'impianto del dispositivo nel ridurre il tasso di infezione è stato ampiamente dimostrato in vari studi [12, 27, 31, 35], compreso un recente trial clinico randomizzato in doppio cieco, che, a causa della notevole differenza nel tasso di infezione dei 2 gruppi (molto minore nel braccio a cui veniva somministrato l'antibiotico rispetto al placebo), è stato interrotto prima del suo completamento [32]. Anche la febbre nelle 24 ore precedenti l'impianto è un fattore di rischio per l'infezione del dispositivo (dato che rispecchia una possibile batteriemia) [31].

3. MORTALITA' E RIPERCUSSIONI ECONOMICHE

Le infezioni CIED-correlate aumentano in maniera importante sia la mortalità a lungo e breve termine sia la spesa sanitaria [36]. Il tasso di mortalità può arrivare fino al 35% secondo gli studi considerati [37]. Le differenze nei tassi di mortalità dei vari studi sono da attribuire alle differenti proporzioni di pazienti con determinate comorbidità nei diversi studi, il tipo di dispositivo e di infezione (infezione locale della tasca o endocardite CIED-associata). In generale è stato osservato in vari studi come la mortalità aumenti con la durata del follow up: varia dal 5.5% al 10% a 1 mese [38, 39], dal 6% al 18% a 6 mesi [36, 40, 41], dal 17% al 23.2% a 1 anno [42, 43]. I fattori di rischio di mortalità individuati sono molteplici. La presenza di endocardite CIED-associata è uno dei principali, con un tasso di mortalità variabile dal 24.5% al 29% secondo le casistiche considerate [39, 41, 43]. Invece l'infezione della tasca ha mostrato avere un tasso di mortalità significativamente più basso (intorno al 6%) [44, 45]. L'analisi di Habib et al ha evidenziato differenti fattori di rischio per la mortalità precoce (a 1 mese) e tardiva dal ricovero per infezione del dispositivo. I principali fattori di rischio di mortalità precoce individuati sono la coesistenza di scompenso cardiaco (OR 9.31), uso cronico di corticosteroidi (OR 4) e l'endocardite CIED-associata (OR 5.6) [46]. Inoltre la CKD, oltre a essere un noto fattore di rischio per le infezioni CIED-correlate, è risultata essere anche un fattore di rischio di mortalità e peggiore outcome [40, 47]. La mortalità nei soggetti con infezioni CIED-correlate è inoltre più alta in quei soggetti che vengono sottoposti a terapia conservativa senza la rimozione del dispositivo infetto, mentre la sopravvivenza è più alta nei soggetti in cui viene realizzando l'espianto del dispositivo [38, 43, 46], che associata alla terapia antibiotica appropriata è la strategia ad oggi raccomandata (l'unica raccomandazione di classe I con livello di evidenza A) per la gestione del paziente con infezione CIED-correlata [7].

Oltre quindi ad un considerevole aumento del tasso di mortalità, le infezioni CIED-correlate hanno un notevole impatto dal punto di vista economico. Una stima dei costi di gestione di un paziente con infezione del dispositivo è stata fatta nel 2007 in USA (Medicare Standard Analytic File): i ricercatori hanno stimato un costo di circa 15.000 e 16.000 USD per ogni caso di infezione di ICD e PM rispettivamente. I costi in termini di

spesa sanitaria sono dovuti a tutto ciò che comporta l'assistenza medica specializzata a un paziente con infezione del dispositivo, come l'espianto, l'impianto di un nuovo dispositivo se necessario, terapia antibiotica endovenosa prolungata e procedure diagnostiche invasive e non, eventuale necessità di ricovero in ambiente intensivo [36].

4. PATOGENESI

I meccanismi attraverso cui i CIED possono infettarsi e causare sintomatologia clinica sono vari e non tutti hanno lo stesso peso nel processo patogenetico.

La contaminazione del generatore o degli elettro-cateteri con i batteri della normale flora cutanea del paziente al momento dell'impianto (o nelle successive revisioni che comportano una manipolazione della tasca) è il principale meccanismo responsabile delle infezioni precoci del dispositivo (cioè nei primi 6 mesi post impianto) [30, 37, 48]. Ciò spiega anche il fatto che batteri del genere *Staphylococcus* spp. siano quelli maggiormente implicati in questo tipo di infezioni [7, 49]. In particolare la relativa elevata frequenza di isolati di *S. schleiferi*, nelle infezioni locali dei CIED, che ha come nicchia ecologica la cute della regione preascellare, conferma questo tipo di patogenesi [48, 50]. Inoltre anche l'infezione della ferita chirurgica può progredire fino ad andare ad interessare il dispositivo appena impiantato [51]. Anche la flora cutanea degli operatori incaricati dell'impianto/manipolazione del dispositivo può essere responsabile dell'infezione dello stesso, anche se è una circostanza infrequente, date le precauzioni e i protocolli che assicurano la sterilità della procedura [37]. Altro meccanismo con cui i dispositivi possono essere contaminati dai microorganismi della flora cutanea è l'erosione della cute sovrastante il generatore o la porzione sottocutanea degli elettrocateteri, anche se questo sembra essere un meccanismo meno comune. In ogni caso ogni dispositivo che vada incontro a erosione cutanea va considerato infetto e trattato come tale [30]. In molti casi, l'infezione (o anche la semplice colonizzazione) della tasca può progredire attraverso la porzione intravascolare degli elettrocateteri arrivando alla porzione intravascolare e/o intracardiaca del dispositivo, risultando in una infezione profonda (endocardite CIED-associata o infezione degli elettrocateteri) [7, 52], altro meccanismo che appoggia l'approccio aggressivo anche nella gestione delle infezioni localizzate alla tasca cutanea dove alloggia il generatore.

Un'altra importante modalità di infezione del dispositivo è la disseminazione ematogena a partenza da un focolaio infettivo distante. Il rischio di infezione degli

elettrocateri attraverso la disseminazione ematogena dipende sicuramente dalla carica batterica nel sangue ma anche e soprattutto da quale microrganismo è responsabile della batteriemia: nello studio di Uslan et al sopra citato il tasso di infezione CIED-correlata nei pazienti con batteriemia da *S. aureus* è stato visto essere del 54.6%, percentuale confermata poi da vari altri studi [11, 53, 54]. Analogamente è stato osservato che il rischio di infezione del dispositivo è alto anche nei casi in cui la batteriemia è causata altri batteri gram positivi: Madhavan et al hanno osservato che circa il 30% dei pazienti con batteriemia cocchi gram positivi diversi da *S. aureus* risulta poi avere una infezione del dispositivo; il tasso di infezione era quasi 2 volte maggiore in quei pazienti con batteriemia da stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS) rispetto a quelli con batteriemia da cocchi gram positivi non-CoNS (essenzialmente *Enterococcus* spp) [55]. Per quanto riguarda invece la batteriemia da germi gram negativi il rischio di disseminazione ematogena alla porzione intravascolare dei CIED è estremamente bassa [56], osservazione che viene confermata in molteplici casistiche dalla bassa prevalenza dei germi gram negativi come agenti eziologici in questa categoria di infezioni. Oltre al tipo di germe responsabile della batteriemia, altro fattore che influisce sull'eventuale infezione tramite disseminazione ematogena è quando avviene la batteriemia dopo l'impianto del dispositivo: infatti circa 1 settimana dopo il posizionamento di quest'ultimo la porzione intravascolare degli elettrocateri viene ricoperta da cellule endoteliali e tessuto connettivo. La proliferazione di tessuto fibroso in alcuni punti di contatto dell'elettrocateri con la vena cava superiore o l'atrio destro può provocare aderenze tra il dispositivo e le strutture vascolari, le quali possono rendere più difficoltosa l'eventuale estrazione transvenosa del dispositivo ma allo stesso tempo il rivestimento endoteliale e il tessuto fibroso potrebbero proteggere l'elettrocateri dall'adesione microbica durante episodi di batteriemia transitori [57-59].

Di tutti quelli elencati i due principali meccanismi patogenetici sono la contaminazione perioperatoria del dispositivo con la flora cutanea del paziente e la disseminazione ematogena a partenza da un focus infettivo lontano (attraverso una batteriemia transitoria).

In aggiunta a questi meccanismi svolgono un ruolo centrale nel processo patogenetico delle infezioni CIED-correlate le caratteristiche dei dispositivi, patogenicità dei microrganismi responsabili e condizioni predisponenti del paziente (quest'ultime già discusse nella sezione sui fattori di rischio). Risultano importanti anche le caratteristiche dei dispositivi: la tipologia di plastica, le irregolarità della superficie degli elettrocateri e la forma possono influenzare l'adesione dei batteri al dispositivo. I polimeri plastici che rivestono i dispositivi medici sono idrofobici, come anche i patogeni che vi aderiscono, e maggiore è il grado di idrofobicità del dispositivo maggiore è la capacità di adesione batterica. Diversi tipi di materiali favoriscono in misura maggiore o minore l'adesione batterica al dispositivo (ad esempio il polietilene più del poliuretano e il lattice più del silicone) e una superficie irregolare favorisce l'adesione batterica molto di più rispetto a una superficie liscia [60, 61]. Altre condizioni favorevoli all'infezione relative al dispositivo sono state elencate nella sezione "Fattori di rischio".

Anche i fattori di virulenza microbici risultano rilevanti; questi a loro volta possono essere suddivisi in 3 sottogruppi distinti: 1. Adesione microbica 2. Formazione di biofilm 3. Persistenza microbica.

1. Adesione microbica: è lo step primario fondamentale nella patogenesi delle infezioni CIED-correlate. L'adesione iniziale avviene tramite interazioni fisico-chimiche aspecifiche (interazioni idrofobiche, forze di Van der Waals, legami polari e a idrogeno [62]), ed è seguita poi da legami più specifici tra il microrganismo, la superficie del dispositivo e le proteine dell'ospite [30]. Le adesine di superficie di alcuni cocci gram positivi vengono collettivamente raccolte sotto l'acronimo MSCRAMMs (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) [63]. Queste molecole permettono il legame del batterio a varie proteine dell'ospite, tra cui fibronectina, fibrinogeno e collagene, che ricoprono la superficie esterna dei dispositivi impiantati [64]. È stato osservato che il genoma di *S. aureus* contiene un maggior numero di geni codificanti proteine del gruppo MSCRAMMs rispetto ai CoNS [52]. Le principali proteine del gruppo MSCRAMM di *S. aureus* implicate nella patogenesi delle infezioni cardiovascolari sono il clumping

factor A (ClfA) e le fibronectin-binding proteins A e B (FnBPA e FnBPB) [65]. I CoNS non producono le tossine o gli altri principali fattori di virulenza dello *S. aureus*, e si pensa che il principale fattore di virulenza di questo gruppo di stafilococchi sia la capacità di formare biofilm [52]. Tuttavia se sono stati proposti anche dei meccanismi di adesione specifici, come ad esempio l'attacco diretto ai polimeri plastici della superficie dei dispositivi tramite proteine di superficie fimbria-like o tramite polisaccaridi capsulari [66, 67]. Altro fattore di virulenza, descritto negli CoNS, è l'acido poli-gamma-glutammico (PGA), che sembra proteggere *S. epidermidis* dal sistema immunitario innato dell'ospite e facilitarne la colonizzazione cutanea [68]. Merita una menzione a parte lo *S. lugdunensis*, che ha un potere patogeno e un'aggressività paragonabile a quella dello *S. aureus* nonostante sia un CoNS [30]. Anche questa specie di CoNS infatti non produce né le tossine né i fattori di adesione dello *S. aureus*, anche se sono state identificate altre proteine di adesione, come il Von Willebrand Factor-Binding protein e il fibrinogen binding protein Fbl [69, 70].

2. **Formazione di biofilm:** il biofilm è una struttura tridimensionale formata da una matrice extracellulare di origine microbica che mantiene uniti vari strati di microrganismi di una o più specie, adesa alla superficie di un dispositivo medico o a tessuti dell'ospite [71]. La capacità degli stafilococchi di organizzarsi in biofilm sottili e multistratificati è probabilmente il meccanismo patogenetico più importante nel contesto delle infezioni CIED-correlate. La formazione del biofilm in questo caso avviene in due fasi: prima con l'adesione dei batteri alla superficie del dispositivo, poi con la proliferazione e l'accumulo degli stessi [62]. Dopo l'adesione, le interazioni intercellulari tra i batteri che costituiscono il biofilm avvengono tramite la produzione di adesine intercellulari polisaccaridiche (PIA, come la beta 1,6 N acetil-glucosamina) [72], codificata dai 4 geni dell'operone *ica* [73]. In uno studio effettuato per caratterizzare i determinanti di patogenicità di ceppi di *S. epidermidis* ottenuti da pazienti con batteriemia associata a dispositivi protesici, è stata osservata una forte associazione tra la presenza nel genoma batterico dell'operone *ica* e la patogenicità e la capacità di formazione di biofilm dell'isolato analizzato, mettendo in evidenza l'importante ruolo patogenetico di questo cluster

di geni [74]. Una volta formato, il biofilm intrappola meccanicamente i batteri al suo interno, i quali passano poi in uno stato metabolico quiescente. I batteri organizzati in biofilm sono protetti dalle difese immunitarie dell'ospite e sono più resistenti agli agenti antimicrobici, per la difficoltà di questi ultimi di attraversare la matrice extracellulare che costituisce il biofilm stesso; inoltre i batteri quiescenti all'interno del biofilm sono meno suscettibili all'azione di agenti antimicrobici la cui efficacia dipende dal tasso di replicazione batterica; esistono poi geni biofilm-specifici che costituiscono resistenza ai farmaci antimicrobici [75].

3. **Persistenza microbica:** le varianti a colonie piccole (Small Colony Variants, SCV) di *S. aureus* sono sottopopolazioni microbiche con caratteristiche fenotipiche e patogenetiche peculiari: crescita rallentata, ridotta o assente beta-emolisi, diminuita suscettibilità agli aminoglicosidi, auxotrofia per emina, menadione, tiamina e CO₂ [30]. Il loro ruolo patogenetico è ben noto nelle infezioni persistenti/ricorrenti da *S. aureus* [76], ma queste varianti fenotipiche sono state anche osservate in casi di infezioni CIED-correlate causate da CoNS [77, 78]. La loro lenta velocità di crescita può rappresentare un problema nei test di sensibilità antimicrobica e inoltre, modifiche nelle caratteristiche della membrana di queste sottopopolazioni conferiscono una relativa resistenza agli aminoglicosidi [79].

5. MICROBIOLOGIA

Gli agenti eziologici responsabili della maggior parte delle infezioni CIED-associate sono batteri del genere *Staphylococcus* spp, riscontrabili in percentuali variabili dal 65% al 75% nelle infezioni limitate alla tasca [27] e fino all'89% dei casi di endocardite CIED-associata [80]. *S. aureus* è responsabile principalmente delle infezioni precoci del dispositivo (cioè quelle che avvengono nelle prime 2 settimane post impianto), mentre i CoNS sono maggiormente implicati in quelle tardive [81]. In una casistica della Mayo Clinic i CoNS prevalgono rispetto a *S. aureus* come agenti eziologici di questo tipo di infezioni, con il 42% e il 29% dei casi rispettivamente [82]. Queste percentuali rispecchiano in parte quelle osservate nella più numerosa casistica di infezioni CIED-correlate presente in letteratura, pubblicata da Bongiorno et al [49]: lo studio è un'analisi retrospettiva di tutti i casi di pazienti con infezioni CIED-correlate trattati con l'estrazione per via transvenosa del dispositivo dal 2000 al 2011 presso il reparto di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana; di 1068 elettrocateri infetti analizzati, nel 92,5% dei casi l'infezione era causata da batteri gram positivi, di cui il 69% CoNS e il 13,8% *S. aureus*. Anche in questa analisi *S. aureus* è risultato essere il principale germe responsabile di infezioni precoci. Tra i CoNS, la specie di gran lunga più frequente è risultata essere *S. epidermidis* (67%). Quest'ultimo è noto per essere principale agente contaminante di campioni microbiologici, essendo un normale componente della flora microbica cutanea, ma nei pazienti portatori di un CIED l'isolamento nelle emocolture di questo germe (soprattutto se ripetuto e con pattern di suscettibilità agli antibiotici simile nei diversi isolati) obbliga il medico a escludere una eventuale infezione del dispositivo [7]. La prevalenza di germi meticillino-resistenti è variabile a seconda delle casistiche, ma comunque in aumento, sia nei ceppi di *S. aureus* come anche tra i CoNS, tanto che si è arrivati a suggerire l'uso di antibiotici diversi dai beta-lattamici nella profilassi durante l'impianto del dispositivo [49]. Lo stesso vale per la terapia antibiotica empirica delle infezioni conclamate, che dovrebbe tener conto della possibilità di meticillino-resistenza crescente tra gli stafilococchi, giustificando quindi il ruolo in prima battuta dei glicopeptidi [37, 49].

Oltre a batteri del genere *Staphylococcus* altri germi gram positivi implicati nelle infezioni correlate a questi dispositivi sono *Propionibacterium acnes* e *Corynebacterium* spp, germi anche questi classicamente considerati contaminanti ma che posso in questo contesto svolgere un ruolo patogenetico centrale [49].

I germi gram negativi sono invece responsabili solo di una minoranza delle infezioni CIED-associate, con percentuali che variano dal 6% al 9% (soprattutto appartenenti alla famiglia *Enterobacteriaceae* e al genere *Pseudomonas* spp) [49, 82]. Sono invece molto rare le infezioni a eziologia fungina (*C. albicans* [49, 83]). Altri agenti eziologici inusuali sono stati descritti in forma di case report (micobatteri [84, 85], *Aspergillus* spp [86], *Trichoderma longibrachiatum* [87]).

Le infezioni polimicrobiche avvengono in circa il 7% dei casi, e sembrano essere più frequenti nei pazienti diabetici o in terapia corticosteroidica [82, 88], e spesso sono causati da più di una specie di CoNS simultaneamente [15].

6. CLINICA e COMPLICANZE

Dal punto di vista clinico le infezioni CIED-correlate possono presentarsi con varie modalità. Si possono inoltre suddividere in infezioni superficiali, profonde e batteriemia isolata.

Infezioni della tasca (superficiali): colpiscono la tasca sottocutanea in cui è impiantato il generatore o il tragitto sottocutaneo degli elettrocatteteri. Sono la tipologia di gran lunga più frequente (>60% dei casi [82]). Segni e sintomi d'infiammazione locale, la cui gravità è estremamente variabile, suggeriscono la diagnosi di infezione della tasca. Tra questi i principali sono: dolore, eritema, gonfiore, deiscenza della ferita con eventuale fuoriuscita di pus, tensione cutanea fino all'erosione con esposizione del generatore o degli elettrocatteteri [89]. L'esposizione del dispositivo a seguito dell'erosione cutanea può anche essere un evento previo all'infezione, anche se una volta avvenuta l'erosione e l'esposizione del generatore, l'infezione con la flora cutanea del paziente è praticamente inevitabile. Per questo si considera infetto qualunque dispositivo che sia andato incontro a esposizione per erosione cutanea [30]. Segni sistemici di infezione sono generalmente assenti nei pazienti con infezione locale [88] e le emocolture rimangono generalmente negative.

Endocarditi CIED-correlate (infezioni profonde): rappresentano circa il 15% di tutte le endocarditi infettive [90]. E' una presentazione meno frequente rispetto alle infezioni superficiali (10-23% dei casi di infezioni CIED-correlate), e a loro volta possono presentarsi come vegetazioni adese agli elettro-catteteri, all'endocardio atriale o ventricolare, vegetazioni valvolari (la valvola tricuspidale è la più frequentemente interessata), o combinazioni dei vari quadri [52, 91]. Il decorso nella maggior parte dei casi è analogo a quello di un'endocardite a decorso subacuto, anche se occasionalmente possono presentarsi con quadri di shock settico (9% dei casi, Cacoub et al [92]). Si manifestano con i classici segni d'infezione sistemica, quindi con febbre, brividi, malessere generale, stanchezza, anoressia e perdita di peso [88]. Essendo essenzialmente delle endocarditi destre, possono provocare anche una sintomatologia respiratoria (dispnea, emottisi, pleurodinia), secondaria all'embolizzazione settica ai

polmoni. I pazienti possono quindi sviluppare infiltrati polmonari multipli, bronchite, ascessi polmonari o embolia polmonare nel 20-45% dei casi [92, 93]. Più rare ma comunque possibili sono le disseminazioni metastatiche dell'infezione ad altre sedi, come milza, fegato, ossa e articolazioni [91]. L'interessamento tricuspideale può anche risultare in anomalie valvolari, tra cui l'insufficienza tricuspideale è la più frequente [94]. Le endocarditi CIED-associate sono spesso concomitanti a manifestazioni locali di infezione della tasca, in percentuali variabili (fino anche al 58%) a seconda della casistica presa in considerazione [19]. Spesso infatti l'infezione locale della tasca può, tramite vari meccanismi (batteriemia transitoria, risalita del patogeno attraverso gli elettrocateri), portare a un interessamento della porzione transvenosa degli elettrocateri [7]. Anche nei casi di febbre di origine sconosciuta nei pazienti portatori di un CIED va sempre indagata e esclusa la presenza di una infezione del dispositivo [89], di cui la febbre può anche essere l'unica manifestazione.

Batteriemia isolata: a volte l'unico segno suggestivo di infezione del dispositivo può essere la presenza di emocolture ripetutamente positive, in assenza di clinica di infezione locale o sistemica e imaging ecocardiografico negativo per vegetazioni[30]. In questi casi il germe isolato nelle emocolture aiuta a stabilire la probabilità che ci sia un'infezione del dispositivo associata alla batteriemia (molto alta in caso di *S. aureus*, bassa in caso di germi gram negativi, come riportato precedentemente).

La gravità clinica è profondamente diversa tra i vari quadri, così come la mortalità. Infatti i pazienti con endocardite CIED-correlata hanno una mortalità assai maggiore (14-25%) rispetto a quelli con infezione locale del dispositivo [41].

Complicanze: sono molteplici e associate a un grado notevole di morbidità-mortalità. L'endocardite valvolare destra (principalmente tricuspideale, con eventuale distruzione della valvola e problematiche emodinamiche conseguenti) è la più frequente complicanza delle infezioni locali e delle vegetazioni adese agli elettrocateri. I pazienti possono inoltre presentarsi in uno stato di shock settico, anche se è un'evenienza non frequente [92]. Altre complicanze descritte in letteratura, secondarie alla disseminazione metastatica a distanza sono: artrite settica,

spondilodiscite e osteomielite (in cui può essere difficile distinguere se l'infezione ossea sia la fonte primaria della batteriemia che ha causato l'endocardite oppure viceversa, se sia l'endocardite la causa della disseminazione metastatica dell'infezione), ascessi (epidurali, polmonari, epatici, splenici, renali, cerebrali). Una complicanza non correlata alla disseminazione metastatica dell'infezione è la trombosi della vena succlavia o della vena cava superiore [52, 95].

7. DIAGNOSI

La diagnosi d'infezione locale a carico della tasca del generatore può essere facilmente sospettata osservando i segni e sintomi locali di infiammazione sopra descritti. Tuttavia è frequente anche il caso di ematoma della tasca nel periodo postoperatorio precoce, che mimica una infezione locale, caso in cui la diagnosi differenziale può essere difficoltosa [30]. In caso di sospetto clinico d'infezione locale è raccomandato effettuare colture della tasca (nel caso in cui sia presente essudato purulento) e almeno 2 set di emocolture prese a distanza di almeno 12 ore una dall'altra (prima di cominciare la terapia antibiotica empirica), dato che spesso le infezioni locali sono associate a coinvolgimento delle strutture intravascolari del dispositivo. L'aspirazione percutanea della tasca del generatore dovrebbe essere evitata, secondo alcuni autori, in quanto c'è il rischio di introdurre microrganismi nella tasca e causare infezione del dispositivo, anche se tale rischio non è stato definitivamente dimostrato [7].

In caso di sospetta infezione profonda del dispositivo, analogamente a ciò che avviene nei casi di endocardite infettiva non correlata a CIED, i cardini della diagnosi sono l'imaging ecocardiografico e le emocolture. Oltre al quadro clinico suggestivo, le alterazioni più frequentemente riscontrate negli esami di laboratorio sono un aumento degli indici di flogosi (VES, PCR), leucocitosi, anemia, microematuria; queste alterazioni però aiutano poco nel porre diagnosi essendo complessivamente poco specifiche e allo stesso tempo non permettono di escluderla [89]. E' fondamentale quindi l'esecuzione più precoce possibile di emocolture per cercare di caratterizzare il patogeno responsabile del quadro clinico. Le emocolture sono perciò indicate (almeno 2 set) in tutti i casi di sospetta infezione del dispositivo, che sia superficiale o profonda, e che si accompagni o meno a sintomatologia sistemica. Esiste tuttavia la possibilità d'infezione del dispositivo con emocolture negative, soprattutto nei casi di infezioni locali della tasca e in quei pazienti che sono stati già sottoposti a terapia antibiotica empirica prima dell'esecuzione delle emocolture. Inoltre le emocolture possono risultare positive a causa di patogeni provenienti da foci diversi dal dispositivo intravascolare [96]. La probabilità che esista una infezione del dispositivo nei casi in cui

le emocolture risultino positive dipende da vari fattori, tra cui: il microrganismo isolato nelle emocolture, numero di emocolture positive, positività persistente per lo stesso microrganismo, quadro clinico-laboratoristico [53, 56, 97]. Il tipo di microrganismo isolato nelle emocolture è forse il fattore più importante, dato che almeno il 35% dei pazienti con batteriemia causata da batteri del genere *Staphylococcus* spp. avrà una infezione del dispositivo, con un rischio sensibilmente più alto nei casi di batteriemia da *S. aureus* rispetto a quelli in cui il microrganismo isolato è un CoNS [54]. Rischio minore ma comunque alto di infezione del dispositivo sono i casi di batteriemia dovuti a cocci gram positivi diversi dagli stafilococchi [55], e ancora più basso è il tasso di infezione del dispositivo in caso di batteriemia da bacilli gram negativi [56].

Un ruolo fondamentale nel processo diagnostico è svolto dall'imaging ecocardiografico. L'ecocardiografia transesofagea (TEE) è fondamentale per dimostrare la presenza di una endocardite-CIED correlata, ed è raccomandata la sua esecuzione in tutti i casi di pazienti con dimostrata batteriemia o nei casi in cui il paziente presenti segni e sintomi di infezione sistemica, qualunque sia l'esito delle emocolture [42]. La superiorità come strumento diagnostico della TEE rispetto all'ecocardiografia transtoracica (TTE) è stata ripetutamente dimostrata in multipli studi, riportando soprattutto una sostanziale differenza nella sensibilità delle due metodiche (>95% nel caso della TEE, <30% con la TTE) [98, 99]. Questi pazienti inoltre possono sviluppare sia endocarditi destre, correlate all'elettrocatetere, sia endocarditi sinistre, in cui la sensibilità della TEE nel rilevare questo tipo di lesioni è nettamente superiore rispetto alla TTE. In più la TEE permette una migliore visualizzazione della porzione superiore dell'elettrocatetere situata nella vena cava superiore, punto in cui con la TTE non è possibile riuscire a rilevare eventuali vegetazioni adese all'elettrocatetere [7]. La TEE è inoltre molto utile nel caratterizzare in maniera precisa le dimensioni di una eventuale vegetazione adesa all'elettrocatetere: le dimensioni della vegetazione infatti correlano direttamente con il rischio di fenomeni embolici polmonari nel caso in cui si decida di effettuare l'estrazione per via transvenosa del dispositivo (che diviene controindicata quando la vegetazione osservata ha dimensioni >2 cm) [100]. L'unico vantaggio dell'approccio transtoracico è la possibilità di poter valutare meglio alcuni fattori prognostici, come l'eventuale presenza di versamento

pericardico, discinesie della contrazione ventricolare e una stima delle pressioni nel circolo polmonare [7]. Tuttavia la TEE è una procedura più costosa e più rischiosa della TTE, con un tasso di complicazioni basso ma comunque non trascurabile (<1% dei casi, essendo le più frequenti le reazioni allergiche ai farmaci usati durante la procedura, poi meno frequenti sono il broncospasmo, emorragie del tratto gastrointestinale superiore, perforazione esofagea, aritmie) [101]. Considerando però il ruolo complementare dei due approcci ecocardiografici è spesso raccomandabile realizzarli entrambi nel caso di una sospetta endocardite CIED-correlata [90]. La presenza di una massa adesa all'elettrocattetero evidenziata dall'ecocardiografia è altamente suggestiva di infezione CIED-correlata, anche se non è patognomonica: potrebbe infatti essere un trombo sterile oppure degli ammassi di fibrina detti "ghosts" [102]. E' stato infatti osservato che circa il 5-10% delle masse aderenti agli elettrocatteteri osservate all'imaging ecocardiografico sono in realtà trombi sterili, e sono indistinguibili da vegetazioni infette [103, 104]. Quindi nel caso di pazienti con emocolture negative e assenza di segni e/o sintomi di infezione sistemica con una massa aderente a un elettrocattetero visualizzata con l'ecocardiografia è molto probabile che questa non sia infetta e che possa quindi essere gestita in maniera conservativa (non richiedere cioè l'estrazione di tutto il dispositivo, non eseguire terapia antibiotica e ripetere le emocolture a 2 e 4 settimane di distanza) [7]. Inoltre l'esito negativo dell'indagine ecocardiografica non permette di escludere con certezza l'infezione [96]. L'ecocardiografia intracardiaca (ICE) potrebbe fornire una accuratezza diagnostica addirittura superiore rispetto alla TEE, ma ha una disponibilità limitata e non consente comunque di distinguere tra trombi sterili adesi all'elettrocattetero e le vegetazioni infette [105].

Altre tecniche di imaging che possono avere un ruolo nella diagnosi di infezioni CIED-correlate sono le indagini di medicina nucleare. L'indagine PET/TC con FDG è stata utilizzata come strumento complementare alla diagnosi di infezione CIED-correlata in alcuni studi [106, 107] e case reports [108, 109]: in molti casi è stato evidenziato come l'indagine confermi la diagnosi di infezione locale della tasca del generatore quando spesso sono già presenti segni di infezione locale, suscitando incertezze su quale possa essere il valore diagnostico aggiuntivo fornito da questa

indagine. Nonostante quindi il ruolo centrale della PET/TC come ausilio diagnostico nell'endocardite infettiva non associata a CIED (tanto che nelle nuove linee guida ESC è stata inclusa tra i criteri maggiori modificati della Duke University [90]) nello scenario clinico delle endocarditi CIED-correlate ad oggi non è considerata come un'indagine da eseguire di routine bensì solo in casi concreti selezionati in cui la diagnosi è incerta (ad esempio nei casi di forte sospetto clinico con emocolture negative e imaging ecocardiografico negativo) [37]. Al contrario la scintigrafia con leucociti autologhi marcati (99mc-HMPAO-WBC) è un'indagine che permette di escludere con molta sicurezza la presenza di un'infezione del dispositivo nei pazienti con sepsi o episodi febbrili, come mostrato nella studio su 63 pazienti di Erba et al, che ha osservato un valore predittivo negativo del 95% [110], anche se i costi e la complessità della procedura non permettono un suo uso routinario. Spesso quindi le principali indicazioni per l'uso di queste tecniche di medicina nucleare sono i casi di febbre di origine sconosciuta o batteriemia in pazienti portatori di CIED per escludere altri foci infettivi [30]. Entrambi questi esami scintigrafici non sono affidabili nei primi tre mesi dall'impianto o dalla sostituzione di un CIED per la possibilità di falsi positivi dovuti alla recente manovra di posizionamento del dispositivo [111].

I criteri della Duke University modificati possono essere un importante ausilio per la diagnosi, anche se non hanno un'alta sensibilità e il loro ruolo nelle endocarditi CIED-correlate non è stato ancora definito [112, 113]. La sensibilità dei criteri modificati proposti da Durack et al in questo contesto clinico potrebbe essere aumentata includendo la presenza di infezione locale della tasca e l'evidenza ecocardiografica di vegetazioni adese all'elettrocattetero nei criteri maggiori [91].

La diagnosi definitiva d'infezione del dispositivo è fornita dalle colture microbiologiche dei campioni di tessuto raccolti dalla tasca e dalle punte degli elettrocatteteri a seguito dell'estrazione di tutto l'apparato di stimolazione (generatore e elettrocatteteri). La coltura di campioni di tessuto è più sensibile rispetto a quella dei tamponi nell'individuare il microrganismo causante l'infezione [114]. Le colture di tessuto della tasca e delle punte degli elettrocatteteri devono essere eseguite soltanto quando c'è il sospetto di infezione, mentre non vanno eseguite nei casi in cui venga

espantato il dispositivo per cause diverse da quella infettiva [115]. Infatti colture eseguite di routine sui dispositivi espantati per cause diverse da quella infettive possono risultare positive fino a 1/3 dei casi [116]. In questo contesto la positività delle colture indica non un'infezione bensì molto più probabilmente colonizzazione del dispositivo o contaminazione del campione. E' inoltre probabile che la colonizzazione asintomatica del dispositivo sia un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di un'infezione, anche se sono necessari altri studi per chiarire definitivamente il ruolo svolto da questi germi contaminanti [117, 118]. Si raccomanda eseguire anche la colorazione di gram direttamente sul campione, oltre alle colture aerobie e anaerobie. Nel caso in cui la colorazione di gram non evidenzi alcun microrganismo o le colture rimangano negative per i batteri più comuni si devono eseguire colture alla ricerca di microrganismi meno comuni, principalmente micobatteri e miceti [7]. L'alta frequenza di positività (72% nella serie di Klug et al [45]) delle colture degli elettrocateri estratti per via transvenosa attraverso la vena femorale (per evitare la contaminazione con eventuali germi responsabili di infezione della tasca) in pazienti con clinica di infezione superficiale limitata alla tasca sottolinea il fatto che la diffusione dell'infezione dalla tasca agli elettrocateri è assai frequente, e che è necessaria la rimozione completa del dispositivo per prevenire recidive dell'infezione [96]. Al contrario, quando l'estrazione transvenosa degli elettrocateri avviene attraverso la tasca con segni di infezione locale può avvenire la contaminazione della punta dell'elettrocateri con falsi positivi nelle successive colture microbiologiche [91]. Quindi se si sceglie di eseguire l'estrazione transvenosa attraverso la tasca in questi casi è raccomandabile eseguirla con tecniche che assicurino la sterilità ("protective sleeve") [119]. Nello studio pisano di Bongiorno et al, comunque, 17 campioni della punta dell'elettrocateri risultarono negativi con concomitante coltura della tasca positiva, dimostrando che non è così automatica la contaminazione del catetere estratto attraverso la tasca infetta [49].

8. TRATTAMENTO

Il trattamento più efficace e sicuro delle infezioni CIED-correlate si basa, nella stragrande maggioranza dei casi, sulla completa e precoce (nelle prime 2 settimane dalla diagnosi) rimozione di tutto l'hardware del dispositivo (generatore e elettrocateteri), indipendentemente dalla localizzazione dell'infezione (superficiale o profonda). All'espianto del dispositivo deve essere associata una terapia antimicrobica diretta contro i germi responsabili dell'infezione, per via intravenosa, con agenti ad attività battericida [81, 82, 88, 91].

Rimozione del dispositivo: è la base del trattamento: visto il ruolo patogenetico centrale del biofilm in questo tipo di infezione, la sola terapia antibiotica non è in grado di eradicarla completamente, e si rende quindi necessario l'espianto completo del dispositivo infetto per raggiungere la cura definitiva. Anche se non sono mai stati effettuati trial clinici prospettici randomizzati per valutare il ruolo della terapia antimicrobica da sola rispetto all'approccio combinato (espianto con associata terapia antibiotica), i dati ricavati da varie analisi retrospettive mostrano un vantaggio chiaro e clinicamente importante dell'approccio combinato [82, 88, 120]. Per esempio, il tasso di mortalità osservato nell'endocardite CIED-correlata varia dal 31% al 66% se non viene effettuata l'estrazione del dispositivo infetto, mentre si abbassa a meno del 18% in quei pazienti gestiti con un approccio combinato con rimozione completa del dispositivo e terapia antimicrobica intravenosa [91-93]. Pazienti che vengono sottoposti a rimozione parziale del dispositivo (per esempio solo il generatore) o che vengono trattati in maniera conservativa solo con terapia antibiotica hanno un rischio molto più alto di fallimento del trattamento o recidiva dell'infezione rispetto a quelli che vengono trattati in maniera aggressiva [82, 88, 121]. In uno studio su 416 pazienti con infezione CIED-correlata è stato visto con l'analisi multivariata che la senza rimozione del dispositivo il tasso di mortalità a 30 giorni era 7 volte maggiore. Anche se la rimozione del dispositivo può comportare complicazioni anche gravi (inclusa la morte) l'espianto immediato del dispositivo infetto (in contrasto con la rimozione solo dopo il fallimento della terapia antibiotica o la non rimozione) mostrò un tasso di mortalità a 1 anno 3 volte inferiore [38]. Un altro grosso studio portò alle stesse

conclusioni, dimostrando che l'espanto completo del dispositivo comporta una ridotta mortalità a 1 anno, mentre il fallimento del tentativo di rimozione del dispositivo aumenta la mortalità a 1 anno [43]. In definitiva quindi l'espanto precoce dell'intero dispositivo è associato a un alto tasso di successo nel raggiungere la guarigione completa e a un basso (anche se non nullo) rischio di complicazioni gravi. Le indicazioni all'espanto si riassumono quindi a [7, 37, 57]:

- Infezione della tasca, associata o meno a batteriemia. Nella maggioranza dei casi anche in questo contesto i rischi di recidiva dell'infezione con la sola terapia conservativa sono molto maggiori di quelli relativi alla procedura di estrazione.
- L'erosione cutanea con esposizione di qualunque parte dell'hardware del CIED deve essere trattata come una infezione locale e quindi con l'espanto di tutti i componenti del dispositivo.
- Endocardite CIED-correlata: in questi casi, come descritto precedentemente, il fallimento del tentativo di estrazione del dispositivo è associato ad un alto tasso di recidiva dell'infezione e aumentata mortalità nonostante la terapia antibiotica appropriata [43, 88, 92, 93, 122].
- La rimozione completa del dispositivo deve essere inoltre eseguita nel caso in cui il paziente debba essere sottoposto a sostituzione o riparazione valvolare a seguito di una endocardite infettiva, perché il dispositivo infetto potrebbe causare una ricaduta del quadro e nuova infezione della valvola appena sostituita o riparata.
- Batteriemia da *S. aureus*, soprattutto in quei casi in cui non si evidenzia un focus alternativo come causa della batteriemia e quando avviene nei primi 3 mesi post impianto del dispositivo.
- Batteriemia dovuta a qualunque altro patogeno ripetutamente isolato nonostante una corretta terapia antibiotica e in assenza di un focus alternativo.

Nella maggior parte dei centri la metodica preferita per l'espanto dell'hardware intravascolare (cioè gli elettrocateri) è l'estrazione per via transvenosa, che è associata ad un alto tasso di successo e relativamente poche complicanze [7, 37]. Ad esempio una numerosa serie di pazienti in uno studio monocentrico in UK ha osservato un tasso di successo del 98% con l'estrazione transvenosa [123]. Tuttavia questa

procedura non è esente da rischi, in quanto può causare tamponamento cardiaco dovuto alla lacerazione della parete cardiaca durante l'estrazione, lacerazione della valvola tricuspidale o della vena cava superiore, emotorace, embolia polmonare, migrazione degli elettrocateri, aritmie "maligne" e morte.

Quindi è raccomandato che l'esecuzione dell'espianto per via transvenosa avvenga in centri con un appropriate attrezzature e personale medico e infermieristico con esperienza in merito. Inoltre, è importante che sia rapidamente disponibile l'equipe cardiocirurgica nel caso, appunto, che ci sia la necessità di passare a un approccio open per correggere eventuali complicazioni che siano sopraggiunte durante la procedura [7, 52]. Nei centri con un adeguato volume annuo di pazienti la rimozione per via transvenosa è comunque relativamente sicura con un alto tasso di successo [124]. L'approccio chirurgico dovrebbe essere riservato soltanto a quei casi in cui non è possibile effettuare una rimozione completa degli elettrocateri per via transvenosa [7]. Un altro scenario in cui secondo alcuni autori è preferibile l'approccio chirurgico è quello in cui la vegetazione adesa all'elettrocateri ha dimensioni maggiori di 2 cm. In questo caso infatti sembra esistere un maggior rischio di eventi embolici polmonari se si procede con l'estrazione per via transvenosa [125]. Esistono però opinioni contrastanti al riguardo: infatti, alcuni autori suggeriscono che l'estrazione per via transvenosa può essere effettuata anche in caso di vegetazioni di grandi dimensioni senza causare una embolia polmonare clinicamente rilevante [7, 82, 126]. Per lo stesso motivo non è raccomandato eseguire in tutti i pazienti uno screening per microembolie polmonari subcliniche con TC o scintigrafia di ventilazione-perfusione [91]. In mancanza di dati clinici conclusivi, la decisione riguardo alla procedura da eseguire nel caso di vegetazioni voluminose deve essere individualizzata sul singolo paziente valutando pro e contro.

Un approccio proposto a Pisa nel caso di vegetazioni di dimensioni maggiori di 2 cm è quello di instaurare un terapia anticoagulante e antibiotica (mirata se possibile) nel tentativo di ridurre le dimensioni della vegetazione nel giro di 40-60 giorni e poter quindi procedere all'estrazione per via transvenosa (sempre previa valutazione ecocardiografica delle effettive dimensioni della vegetazione). Questa gestione dei casi con vegetazioni voluminose sembra avere risultati molto positivi in termini di mortalità a lungo termine e assenza di recidive.

Anche l'età del dispositivo può influire sull'efficacia della procedura di estrazione non chirurgica: gli elettrocateri che sono rimasti in sede per più di 2 anni sono più difficili da rimuovere per via transvenosa, con un tasso di fallimento nella rimozione che può arrivare anche al 20% se il device è rimasto in sede per più di 9 anni [127]. E' anche vero però che più tempo rimangono in sede gli elettrocateri e meno suscettibili sono a infezione a seguito di batteriemie transitorie.

Sono poche le situazioni in cui si può optare alla rimozione del dispositivo:

- Infiammazione della ferita chirurgica nel periodo precoce post impianto (primi 30 giorni): è una situazione abbastanza comune, caratterizzata da eritema cutaneo nella sede della ferita chirurgica senza altri segni di infiammazione (dolore, essudato purulento ecc...). Questo quadro non rappresenta un'infezione della tasca e può essere gestito in maniera conservativa senza necessità di espanto del dispositivo, e anche la terapia antibiotica può non essere necessaria in molti casi [37].
- Batteriemia con un focus ben definito alternativo al CIED, nel caso in cui vengano soddisfatte le seguenti condizioni: assenza all'ecocardiografia transesofagea (TEE) di vegetazioni adese agli elettrocateri, nessuna evidenza clinica di infezione della tasca e che il dispositivo non sia stato manipolato recentemente. Questi pazienti potrebbero essere trattati in maniera conservativa soltanto con la terapia antibiotica e rimuovendo il focus responsabile della batteriemia, monitorandoli strettamente per identificare precocemente una eventuale recidiva. Una eventuale recidiva della batteriemia dopo l'eliminazione del focus iniziale e la terapia antibiotica obbliga a procedere con l'estrazione del dispositivo in quanto è fortemente suggestiva di infezione [7, 54, 128]
- Secondo alcuni autori, nei casi di cellulite superficiale che apparentemente sembra non interessare la tasca del generatore si può provare l'approccio conservativo senza rimozione del dispositivo, con una terapia antibiotica di 7-10 giorni con un agente attivo contro gli stafilococchi [7]. Tuttavia fare questa distinzione clinicamente è difficile e i pazienti trattati senza rimozione del dispositivo vanno strettamente controllati anche in questo contesto.

Nonostante l'espanto completo del dispositivo sia la base del trattamento di questo tipo di infezione, non può essere eseguita in una percentuale variabile dal 3% al 15% dei pazienti [19, 31, 125, 129]. In generale il dispositivo infetto non viene rimosso soltanto in quei casi in cui il paziente in questione presenta notevoli comorbidità o aspettativa di vita limitata e in cui la procedura di espanto possiede rischi significativi, e ovviamente nel caso in cui il paziente decida di non procedere alla procedura di espanto.

Nel caso di pazienti che si trovino nell'impossibilità di effettuare l'espanto completo del device per via dei rischi eccessivi connessi, se hanno un'infezione del dispositivo che coinvolge soltanto la tasca del generatore (infezione superficiale) alcuni autori suggeriscono di rimuovere soltanto il generatore lasciando in situ gli elettrocateri, associando una terapia antibiotica aggressiva. Infatti la rimozione del solo generatore è una procedura praticamente esente da rischi rispetto all'estrazione degli elettrocateri. Tuttavia l'espanto parziale del dispositivo è associato a un alto rischio di recidiva e reinfezione e deve essere quindi riservato a quei casi in cui non ci sono altre alternative [17, 130, 131]. Nel caso di una endocardite CIED-correlata va invece instaurata una terapia antibiotica aggressiva e prolungata, e nei casi di recidiva, se l'espanto non è praticabile per le ragioni sopra descritte, si può tentare con una terapia antibiotica soppressiva a lungo termine, anche se questo approccio deve essere riservato come ultima opzione data le scarsissime probabilità di successo [7, 37].

Reimpianto del dispositivo: dopo la rimozione del device è importante valutare se sia necessario reimpiantarne un altro, dato che molti studi hanno dimostrato che una percentuale variabile dal 13% al 52% dei pazienti sottoposti a espanto del PM per cause infettive non hanno necessità di un nuovo dispositivo [82, 88, 92, 120]. Ciò può essere dovuto a vari fattori, per esempio alla regressione del processo patologico che portò inizialmente all'impianto del dispositivo o a una non appropriata indicazione all'impianto in prima istanza. Invece nei pazienti che sono dipendenti dal dispositivo l'espanto deve essere effettuato solo dopo aver stabilito una strategia per il successivo posizionamento di uno nuovo, in particolare nei pazienti con BAV completo

o CRT. In questi casi può essere posizionato un PM temporaneo quando si raggiunga la clearance della batteriemia tramite la corretta terapia antimicrobica. Tuttavia, come descritto precedentemente, l'uso di elettrocateri temporanei è un fattore di rischio noto per una nuova infezione del dispositivo, e quindi ogni situazione deve essere individualmente valutata nel suo contesto clinico. Non c'è evidenza su quale debba essere la tempistica di reimpianto del nuovo dispositivo dopo la rimozione di quello infetto. E' imprescindibile che prima dell'impianto di un nuovo dispositivo si raggiunga il completo controllo dell'infezione, sia a livello valvolare (in caso di endocardite) sia a livello della tasca cutanea del generatore. In genere si opta per un reimpianto nella regione pettorale controlaterale dopo che la batteriemia è stata definitivamente risolta (emoculture persistentemente negative che confermino la clearance microbiologica) oppure quando il paziente rimane afebrile per almeno 48 ore (clinica che suggerisce la risoluzione del quadro infettivo). Alcuni autori indicano la negativizzazione delle emoculture come l'aspetto più significativo di cui tener conto prima di impiantare il nuovo dispositivo [82, 132]. Il limite minimo di 48 ore post espianto prima del posizionamento di un nuovo dispositivo (con paziente afebrile) è condiviso dalla maggioranza degli autori. Altri invece sono più propensi ad aspettare dai 7 ai 10 giorni [19, 130].

Terapia antimicrobica: la terapia antimicrobica impiegata nei casi di infezioni CIED-associata deve essere stabilita nel contesto di un team multidisciplinare con esperienza riguardo a questa situazione clinica, e in cui non si può prescindere dallo specialista infettivologo. Vari fattori influenzano la scelta della terapia antimicrobica, tra cui la severità del quadro clinico, la gestione del dispositivo (espianto o non-espianto), il simultaneo coinvolgimento delle strutture cardiache native, l'eventuale presenza di sedi extra cardiache di infezione, uso di farmaci concomitanti, comorbidità varie ed eventuali [37]. Non esistono forti evidenze derivanti da trial clinici randomizzati riguardo ai differenti regimi terapeutici, che sono infatti dedotti da piccoli studi o esperienze di singoli centri e dai test di suscettibilità *in vitro*.

L'infiammazione della ferita chirurgica nel periodo precoce post impianto (30 giorni) è una situazione abbastanza comune, da valutare caso per caso se ci sia la necessità di effettuare terapia antibiotica oppure se si possa procedere con follow up stretto senza

nessuna terapia. Questo tipo di quadro clinico può essere semplicemente un quadro infiammatorio sterile conseguenza della recente manipolazione chirurgica oppure essere il preludio di una infezione locale della tasca, e quest'ultima spesso può manifestarsi con una apparente infiammazione superficiale [45, 51]. Non c'è consenso su quale sia il migliore approccio in questa situazione, in quanto alcuni autori suggeriscono che il trattamento precoce dell'infiammazione superficiale possa evitare un'eventuale progressione a infezione della tasca, mentre altri pensano che un breve ciclo di terapia orale possa mascherare una reale infezione della tasca e ritardare quindi il trattamento adeguato [37]. Nel caso si decida di procedere con la terapia antibiotica, è stato proposto un regime di 7-10 giorni con cefazolina [32], data la relativa alta frequenza di *S. aureus* nelle infezioni superficiali.

In caso di infezione della tasca del generatore è raccomandato iniziare una terapia antibiotica empirica dopo aver raccolto almeno 2 campioni di emocolture a 12 ore di distanza l'uno dall'altro. Vista l'elevata frequenza di concomitante infezione degli elettrocateri o endocardite CIED-correlata è indicata la somministrazione intravenosa con agenti con attività battericida verso gli agenti eziologici più frequenti in questo tipo di infezioni, da iniziare già prima dell'espanto del dispositivo e da continuare successivamente [7, 37]. L'evidenza è ovviamente più forte nel caso in cui sia stata dimostrata una infezione profonda del dispositivo (endocardite CIED-correlata o vegetazione adesa all'elettrocater). Data, inoltre, la natura delle infezioni CIED-correlate, in cui il biofilm svolge un ruolo patogenetico fondamentale, le molecole più appropriate per la terapia antibiotica empirica sono quelle con una buona capacità di penetrarvi al suo interno.

Spesso nei pazienti con infezione profonda del device il quadro clinico è indolente, simile a quello descritto nelle classiche endocarditi subacute, e, quando sia possibile, prima di iniziare la terapia antibiotica sarebbe preferibile aspettare il responso delle emocolture e delle prove di suscettibilità microbica, dato che non esistono aspetti clinici o ecocardiografici che possano far sospettare un agente eziologico in particolare. Se inoltre un paziente inizia una terapia antibiotica empirica e le emocolture rimangono persistentemente negative ma non c'è nessun beneficio clinico osservabile, non bisogna esitare nel sospendere la terapia antibiotica in atto per almeno 24-48 ore e procedere all'estrazione di altri campioni di emocolture, in modo da aumentare le

probabilità di isolare l'agente patogeno responsabile del quadro e instaurare quindi una terapia specifica. Inoltre, la mancanza di risposta clinicamente rilevabile dopo la terapia antibiotica empirica deve anche far sorgere il sospetto di una eziologia fungina, e attivarsi per avere una conferma microbiologica [90].

Per la terapia antibiotica empirica devono essere scelti degli agenti attivi contro i germi gram positivi (compresi gli stafilococchi meticillino-resistenti), che sono responsabili di circa l'80% dei casi di infezioni CIED-correlate, e bacilli gram negativi, anche se questi ultimi sono agenti eziologici relativamente rari in questa tipologia di infezioni. L'eziologia fungina è rara e non è raccomandato l'uso empirico di farmaci antimicotici in tutti i pazienti con infezione del device. Nei rari casi di infezioni fungine la terapia di scelta sono le echinocandine [133]. Quindi in generale la scelta più appropriata come agenti di prima linea ricade su agenti battericidi attivi sulla parete batterica dei cocci gram positivi. Le molecole che vengono comunemente usate nel trattamento delle infezioni CIED-correlate da stafilococchi sono l'oxacillina e altre penicilline resistenti alle beta lattamasi, cefazolina e amoxicillina-clavulanato per i ceppi meticillino sensibili (MS). Invece per quanto riguarda i ceppi meticillino-resistenti (MR) la scelta ricade sui glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina), sul linezolid e sulla daptomicina, che può essere usata sia in prima che in seconda linea su entrambe le tipologie di ceppi (MS e MR). Data quindi la necessità di usare un agente attivo contro gli stafilococchi l'oxacillina viene spesso utilizzata in prima linea, anche se la crescente diffusione di ceppi MR ha indotto a considerare anche altre molecole per la terapia empirica iniziale, prima tra tutte la vancomicina. Se le emocolture mostrano la presenza di stafilococchi MS, la terapia empirica deve essere modificata e si può introdurre l'oxacillina o anche l'amoxicillina-clavulanato. Se invece si riscontrano stafilococchi MR, va valutata la MIC per i glicopeptidi: in caso di sensibilità del patogeno alla vancomicina ($MIC < 0.5 \text{ mg/L}$) questa può essere una scelta da considerare. La teicoplanina è meno attiva della vancomicina sui CoNS-MR e passa quindi in secondo piano in questo contesto. Nel caso in cui siamo di fronte a uno stafilococco resistente alla vancomicina ($MIC > 1 \text{ mg/L}$) la daptomicina rappresenta una scelta valida e la più frequentemente usata ad oggi [134, 135]. La daptomicina è un antibiotico ciclico della classe dei lipopeptidi con attività battericida concentrazione-

dipendente verso microrganismi gram positivi, compresi i ceppi di stafilococchi MR. E' approvata alla dose di 6mg/Kg/die per il trattamento delle endocarditi destre e batteriemia da *S. aureus*, e anche per le infezioni di cute e tessuti molli alla dose di 4mg/Kg/die [136, 137]. Può essere usata come alternativa alla vancomicina nella terapia empirica e definitiva delle endocarditi CIED-associate causate da batteri del genere *Staphylococcus* spp. Le evidenze in letteratura che indicano il possibile ruolo della daptomicina in questo setting non sono molte e rappresentate da casistiche con pochi pazienti, ma promettenti dal punto di vista dell'efficacia [138-140]. Lo studio più grande ad oggi esistente comprende 25 pazienti con endocardite CIED-correlata causata da stafilococchi, tutti trattati con alte dosi di daptomicina (in media di 8.3 mg/Kg/die); il 92% dei pazienti trattati ha raggiunto una clearance microbiologica completa, con un successo clinico globale dell'80%. Inoltre gli autori suggeriscono che le alte dosi di daptomicina utilizzate nella loro casistica (>6 mg/Kg/die, range di 6.4 - 10.7 mg/Kg/die) possano essere efficaci e sicure nel trattamento di questo tipo di infezioni, dato che non si sono osservate reazioni avverse clinicamente rilevanti in nessuno dei pazienti trattati (soltanto un leggero aumento delle CPK in 5 pazienti, 20% del totale) [140]. Lo studio ha però la limitazione dello scarso numero di pazienti trattati e la mancanza di un gruppo di controllo trattato con le dosi standard di daptomicina <6 mg/Kg/die, per valutare se effettivamente le alte dosi di farmaco comportino un vantaggio clinicamente rilevante. Nel caso di infezioni stafilococciche può anche essere aggiunta allo schema terapeutico la rifampicina (se attiva) [141].

Nei casi, infrequenti, di infezioni CIED-correlate causate dai germi gram negativi sono comunemente usati la ceftazidima, piperacillina-tazobactam e carbapenemici. Nei pazienti in condizioni critiche il cui quadro clinico d'esordio è una sepsi grave o shock settico la terapia empirica diretta contro i microrganismi gram positivi più frequenti deve essere associata anche a agenti attivi sui gram negativi, così come nel caso in cui si sospetti una infezione polimicrobica [135]. Se venissero isolati altri patogeni come responsabili dell'infezione, la terapia antimicrobica empirica va modificata in modo che sia mirata verso le specie identificate, sempre in base al profilo di suscettibilità *in vitro* che viene riscontrato.

Non esistono dati ricavati da trial clinici che permettano definire la durata ottimale della terapia antibiotica o quando sia il momento migliore per passare dalla terapia intravenosa a quella per via orale. I fattori che determinano la decisione riguardante la durata del trattamento comprendono l'estensione dell'infezione, il microrganismo responsabile, l'eventuale batteriemia e la presenza di complicazioni. La durata del trattamento dovrebbe essere di 4-6 settimane nella maggioranza dei casi [7]. Nei pazienti con emocolture negative e infezione della tasca è stata proposta una durata della terapia di 10-14 giorni [96]. Si raccomanda invece un trattamento per via parenterale per almeno 2 settimane dopo l'estrazione del dispositivo infetto in quei pazienti con batteriemia, endocardite CIED-correlata o che hanno effettuato terapia antimicrobica previa [90, 96]. Se il germe responsabile del quadro è *S. aureus* la terapia antibiotica deve essere protratta per almeno altre 2 settimane dopo l'estrazione del dispositivo, a partire dal primo giorno in cui le emocolture risultano negative [96]. I pazienti che presentano emocolture persistentemente positive (>24 ore) nonostante l'espianto del dispositivo infetto e aver ricevuto terapia antimicrobica adeguata, devono effettuare la terapia intravenosa per almeno altre 4 settimane, anche se la TEE post estrazione è negativa per la presenza di vegetazioni residue [7, 82].

9. PREVENZIONE

Il rispetto delle norme di asepsi, durante l'impianto del dispositivo e le successive revisioni, è un fattore centrale nel prevenire le infezioni CIED-correlate, e dato che l'esperienza dell'operatore influisce sul tasso di infezioni, è importante che queste procedure vengano condotte in centri con adeguato numero di casi annuo [7].

Profilassi antimicrobica al momento dell'impianto: le evidenze dei benefici della profilassi antimicrobica al momento dell'impianto del dispositivo vennero studiate in maniera esaustiva dalla meta-analisi di 7 trial randomizzati di Da Costa et al [35]: in questo studio si osservarono gli effetti della profilassi antibiotica somministrata prima dell'impianto del PM in 2023 pazienti, constatando un notevole effetto protettivo nei riguardi delle infezioni precoci della tasca, erosione cutanea, setticemia. Gli antibiotici utilizzati erano penicilline antistafilococciche e cefalosporine di prima generazione, anche se gli schemi variavano nei vari trial analizzati. Un basso tasso di infezione nei pazienti sottoposti a profilassi è anche stato osservato in uno studio su 852 pazienti che ricevettero 2g di cefazolina intravenosa 20 minuti prima della procedura di impianto o revisione di un PM [142]. L'effetto protettivo della profilassi antimicrobica è stato definitivamente dimostrato in un trial randomizzato doppio cieco controllato dal placebo, in cui si è visto che i pazienti che ricevono cefazolina prima dell'impianto del dispositivo hanno una minore incidenza di infezioni [32]. Uno schema proposto dalla AHA/ACC comprende la somministrazione IV di 2g di cefazolina 60 minuti prima della procedura o vancomicina 1g IV 90-120 minuti prima della procedura (nel caso di allergia ai beta-lattamici o necessità di usare un agente attivo contro gli stafilococchi MR) [7, 143]

Profilassi dell'endocardite durante altri procedimenti: la batteriemia transitoria associata a traumi della mucosa orale, genitale o gastrointestinale è raramente responsabile di endocarditi CIED-correlate. Non è quindi raccomandata la profilassi antibiotica nei casi di trauma a carico della mucosa di questi distretti nei pazienti portatori di PM o ICD, a meno che non abbiano altri fattori di rischio indipendenti che indichino la necessità di una profilassi dell'endocardite [7, 90].

Parte II – LO STUDIO

1. MATERIALI E METODI

Popolazione in studio: sono stati valutati tutti i pazienti ricoverati consecutivamente presso la AOUP (UO di Malattie Cardiovascolari 2 e UO di Malattie Infettive) nel quadriennio ottobre 2010 – dicembre 2014 con endocardite CIED-correlata. Del gruppo iniziale di 98 pazienti con endocardite CIED-correlata sono stati selezionati tutti quelli che hanno effettuato terapia antibiotica con daptomicina per l'infezione suddetta, ottenendo il gruppo finale di 42 pazienti. Questo è uno studio retrospettivo, individuando tutti i casi attraverso i dati raccolti database del laboratorio microbiologico della U.O. di Malattie Infettive, e analizzando le cartelle cliniche dei pazienti arruolati (U.O. di Malattie Infettive, U.O. Malattie Cardiovascolari 2).

Di ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

- Parametri anagrafici e dati anamnestici: età, sesso, peso, comorbidità (diabete mellito, uso cronico di steroidi, immunosoppressione e valutazione globale con il Charlson Score Comorbidity Index), funzionalità renale (eGFR calcolata con la formula CKD-EPI, creatininemia), tipo di dispositivo (ICD, PM, CRT-ICD);
- Dati relativi alla diagnosi strumentale e microbiologica: modalità di imaging ecocardiografico effettuato e esito (TTE, TEE, ICE), emocolture periferiche (pre-estrazione e post estrazione del dispositivo), emocolture da sangue atriale (pre-estrazione del device) colture della punta dell'elettrocattetere una volta estratto (in tutti i casi in cui è stata effettuata l'estrazione del dispositivo);
- Dati microbiologici dell'infezione in esame: germi responsabili dell'infezione, sensibilità degli isolati alla daptomicina (MIC valutata con E-Test) e agli eventuali antibiotici associati (MIC valutata con E-Test e in mm con il metodo di Bauer-Kirby), presenza di eventuali ceppi di stafilococco MR o MS;
- Dati relativi al trattamento ricevuto: via di estrazione degli elettrocatteteri (transvenosa, chirurgica, non effettuata), antibiotici utilizzati prima della terapia con daptomicina, antibiotici usati in associazione alla daptomicina, dosaggio giornaliero della daptomicina totale e pro Kg e durata della terapia in giorni, eventi avversi avvenuti durante la terapia con daptomicina attribuibili

alla stessa (aumento CPK, miopatie, peggioramento GFR, polmonite eosinofila).

- Dati relativi all'outcome: sono stati considerati i parametri di recidiva dell'infezione e mortalità a 1 e a 6 mesi dall'estrazione del dispositivo, raccogliendo i dati dal database dell'ambulatorio di Elettrofisiologia della UO Malattie Cardiovascolari 2, consultando i dati forniti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) del Database Sistema Ricoveri Ospedalieri (SIRIO) dell'AOUP e contattando telefonicamente i pazienti.

In base al dosaggio giornaliero pro-Kg di daptomicina sono poi stati divisi i pazienti in 2 gruppi, <6.5mg/Kg (dose raccomandata per il trattamento dell'endocardite destra e batteriemia da *S. aureus*) e >6.5mg/Kg (dose *off label*)

Per poter valutare e confrontare i pazienti dal punto di vista della gravità e della criticità del quadro clinico di base, è stato calcolato per ciascuno di essi il Charlson's Score Comorbidity Index [144].

Microbiologia: i campioni ematici per le emocolture sono stati processati attraverso il sistema automatico BACTEC (Becton Dickinson, INC, Sparks, MD). L'identificazione di specie è stata eseguita mediante il sistema miniAPI 20E (bioMerieux) e Vitek 2. La sensibilità microbica agli antibiotici è stata valutata con i metodi di Bauer-Kirby e E-Test.

Metodi statistici utilizzati: le variabili quantitative sono espresse come media, mediana e deviazione standard e le variabili qualitative sotto forma di frequenza assoluta e percentuale. I dati sono stati confrontati mediante Chi-square e Test di Fisher per dati categorici e mediante Test T di Student per variabili continue. L'analisi è stata elaborata mediante un software commerciale (Statview - SAS Institute, Gary, PA) su IMac computer (apple, Cupertino, CA). Un valore di $P \leq 0.05$ è stato ritenuto essere statisticamente significativo.

2. RISULTATI

Risultati dell'analisi della popolazione

Caratteristiche della popolazione selezionata		
Caratteristiche anagrafiche		
Numero di pazienti (n)	42	
Età media	63,2 ± 17,3	
Sesso (maschi)	83.3% (35)	
Peso	74,9 ± 12,6	
Comorbidità		
Diabete Mellito	31% (13)	
Immunosoppressione	4.8% (2)	
Trattamento cronico con steroidi	7.1% (3)	
Creatinina media mg/ml	1.1 ± 0.7	
eGFR ml/min/1.73m ² (CKD-EPI)	78,1 ± 25,4	
Prevalenza GFR<60ml/min/1.73m ²	16.7% (7)	
Charlson Comorbidity Index	1,9 ± 1,6	
Tipo di dispositivo	PM	54.8% (23)
	ICD	38.1% (16)
	ICD-CRT	7.1% (3)

Tabella 1

In tabella sono raccolti i dati anagrafici della popolazione selezionata, in cui si può sottolineare la netta prevalenza del sesso maschile in questo tipo di infezioni, dato che rispecchia quanto osservato in altre casistiche presenti in letteratura [12, 19]. Il fattore immunodeprimente più frequentemente osservato è il diabete mellito, presente in 1/3 dei pazienti, e anche questo dato è compatibile con altri studi che identificano il diabete mellito come un fattore di rischio importante per le endocarditi CIED-correlate [16, 21]. La prevalenza di una consistente diminuzione della GFR (<60ml/min/1.73m²) è risultata essere del 16%, confermando il ruolo importante della CKD (Chronic Kidney Disease) come fattore di rischio per l'infezione del dispositivo [23, 25, 26].

Dati relativi alla diagnosi

Imaging ecocardiografico

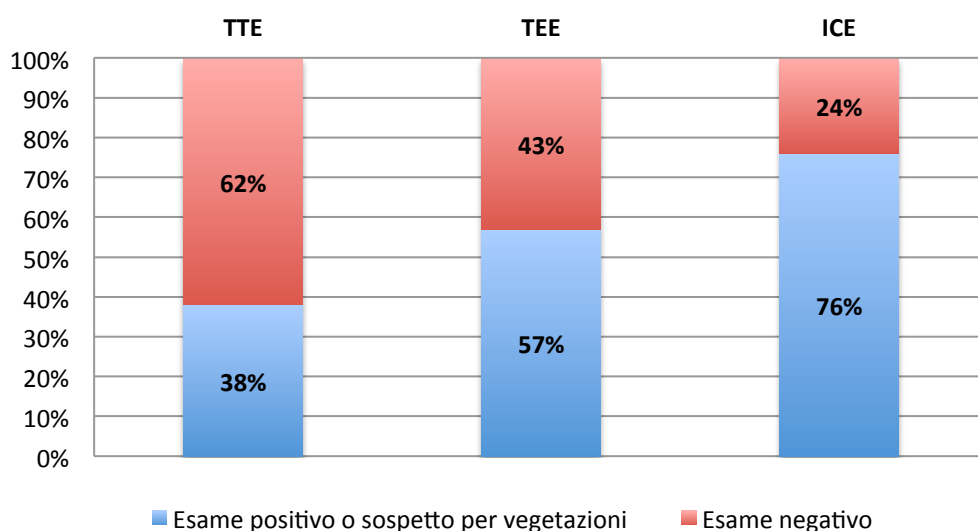


Grafico 1: TTE, Transthoracic Echocardiography; TEE, Transesophageal Echocardiography; ICE, Intracardiac Echocardiography

Il grafico 1 espone la performance diagnostica dell'imaging ecocardiografico nella popolazione presa in esame, mostrando come la TEE e la ICE siano nettamente superiori in termini di sensibilità rispetto alla TTE nell'identificare questo tipo di infezioni, dato in linea con quanto osservato in letteratura [98, 99, 105].

Campioni microbiologici analizzati

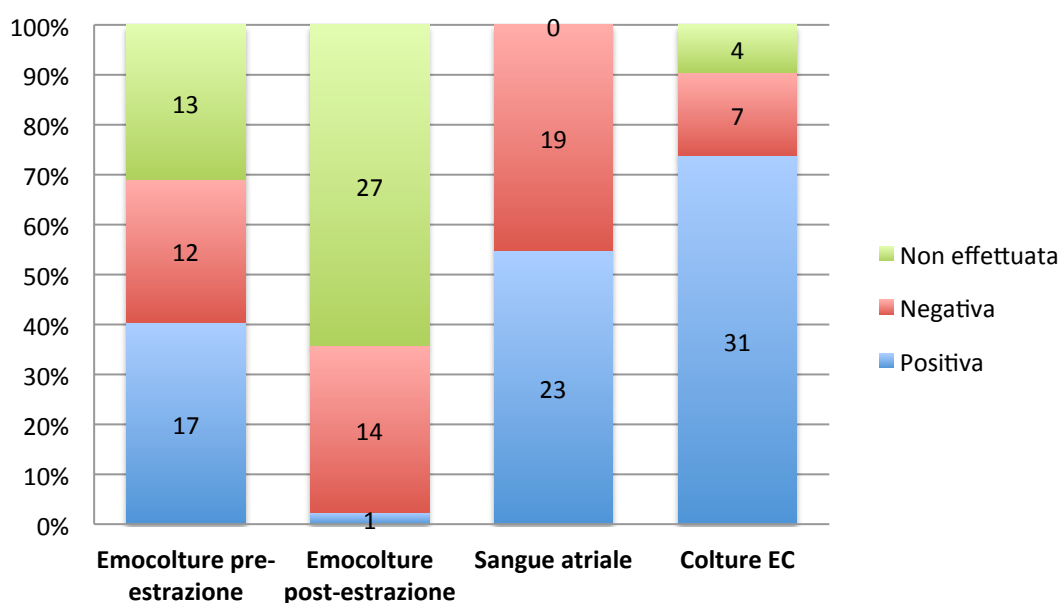


Grafico 2

Il gold standard della diagnosi microbiologica è la coltura dell'elettrocatteter, che, come osservabile nel grafico 2, consente la diagnosi definitiva in una alta percentuale dei casi. Le emocolture periferiche e il sangue atriale sono invece meno sensibili, per via del fatto che la totalità dei pazienti aveva effettuato terapia antibiotica previa all'estrazione del campione. E' invece assai meno frequente la sterilizzazione della punta dell'elettrocatteter con la sola terapia antibiotica, fatto che rende necessaria l'estrazione completa del device per eliminare completamente l'infezione, come previamente discusso.

Analisi dati microbiologici

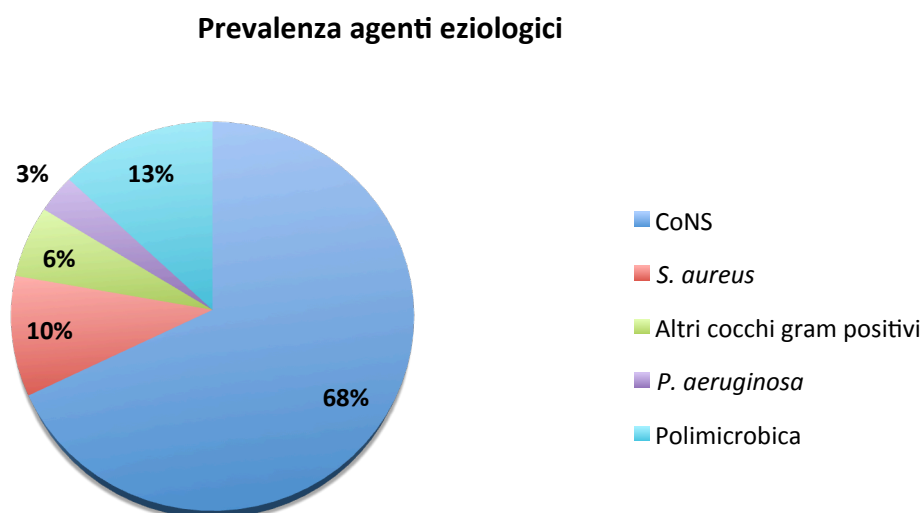


Grafico 3: CoNS, Coagulase Negative Staphylococcus; Altri cocci gram positivi, Propionibacterium spp e Corynebacterium spp; Bacilli gram negativi, un caso di infezione con *P. aeruginosa*; Polimicrobica, CoNS associati a altri cocci gram positivi

Nel grafico 3 si osserva la prevalenza degli agenti eziologici responsabili dell'infezione nella casistica presa in considerazione, che è sovrapponibile a quella osservata in letteratura: la grande maggioranza dei casi di endocardite CIED-correlata è causata da batteri appartenenti al genere *Staphylococcus* spp, in cui le specie coagulasi-negative rappresentano l'eziologia più frequente [49] (vedi tabella 2 per le specie isolate). Le varie specie di CoNS identificate nella casistica sono raccolte nella tabella 3 (vedi sotto)

Prevalenza agenti eziologici		
	%	N
CoNS	68%	21
<i>S. aureus</i>	10%	3
<i>Corynebacterium</i> spp	3%	1
<i>Propionibacterium</i> spp	3%	1
<i>P. aeruginosa</i>	3%	1
Polimicrobica	13%	4
Totale EC positive	100%	31

Tabella 2, Agenti eziologici isolati dalle colture degli EC e prevalenza relativa

Specie di stafilococchi isolate

CoNS	N	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15	72%
<i>Staphylococcus caprae</i>	2	9%
<i>Staphylococcus capitis</i>	2	9%
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	4%
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1	4%

Tabella 3, Specie di CoNS isolate dalle colture degli EC e prevalenza relativa

La prevalenza dei ceppi meticillino-resistenti tra le specie di stafilococchi isolate dalle colture degli EC è indicata nel grafico 4:

Prevalenza ceppi di *Staphylococcus* spp meticillino-resistenti

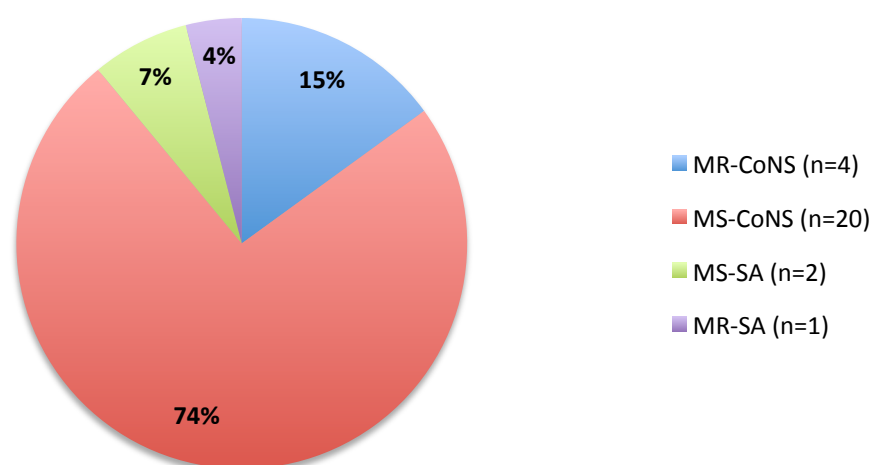


Grafico 4

Analisi dati trattamento - terapia antimicrobica e espanto dispositivo

La base del trattamento delle infezioni CIED-correlate comprende l'estrazione del dispositivo e la terapia antibiotica mirata per via endovenosa prolungata. Nella tabella 4 si riportano le modalità di estrazione degli elettrocateri utilizzate, osservando come la metodica preferita sia l'estrazione per via transvenosa, per i motivi precedentemente esposti.

Modalità estrazione elettrocateri	Prevalenza (% , N)
Transvenosa	85.6 % (36)
Chirurgica	4.8 % (2)
Transvenosa + chirurgica	4.8 % (2)
Non effettuata	4.8 % (2)

Tabella 4

Tutti i pazienti hanno effettuato terapia antimicrobica con daptomicina associata o meno a altri farmaci. Solo 7 (17%) pazienti hanno effettuato terapia con daptomicina come prima scelta, mentre gli altri 35 (83%) avevano effettuato terapia antibiotica previa. I farmaci utilizzati prima della terapia con daptomicina sono indicati nella tabella 5 e nel grafico 5:

Antibiotici utilizzati prima della daptomicina	N (%)
Nessuno	7 (17%)
Glicopeptidi (totale)	19 (45%)
Vancomicina	9 (21%)
Teicoplanina	10 (24%)
Rifampicina	17 (40%)
Chinolonici (totale)	21 (50%)
Levofloxacina	10 (24%)
Ciprofloxacina	8 (19%)
Moxifloxacina	3 (7%)
Beta-lattamici (totale)	18 (43%)
Piperacillina-Tazobactam	4 (9.5%)
Ampicillina-Sulbactam	2 (5%)
Amoxicillina-Clavulanato	6 (14%)
Oxacillina	4 (9.5%)
Cefalosporine	2 (5%)
Aminoglicosidi (Gentamicina)	6 (14%)
Linezolid	7 (17%)
Trimetoprim-Sulfametoxazolo	5 (12%)
Altro	3 (7%)
Azitromicina	1 (2%)
Doxiciclina	2 (5%)

Tabella 5

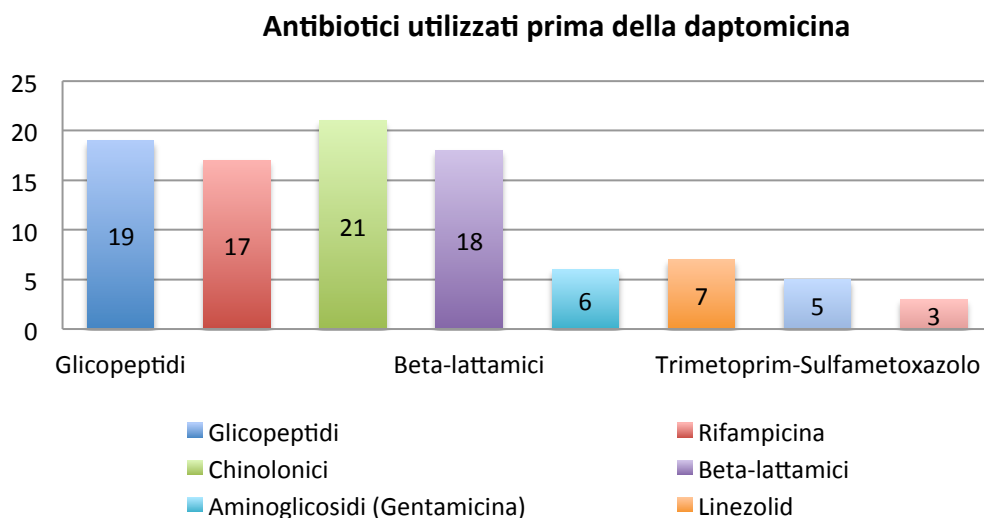


Grafico 5

Analogamente, nella tabella 6 e nel grafico 6 si riportano i pazienti che hanno effettuato terapia di associazione con daptomicina e almeno un altro farmaco e quelli che hanno effettuato soltanto terapia con daptomicina.

Antibiotici in associazione alla daptomicina	N (%)
Nessuno	7 (17%)
Chinolonici (totale)	6 (14%)
Ciprofloxacina	3 (7%)
Moxifloxacina	3 (7%)
Beta-lattamici (totale)	22 (52%)
Piperacillina-Tazobactam	6 (14%)
Ampicillina-Sulbactam	1 (2%)
Amoxicillina-Clavulanato	5 (12%)
Oxacillina	1 (2%)
Carbapenemici	4 (10%)
Cefalosporine	5 (12%)
Rifampicina	14 (33%)
Aminoglicosidi	4 (10%)
Amikacina	2 (5%)
Gentamicina	2 (5%)
Altro	7 (17%)
Teicoplanina	1 (2%)
Linezolid	2 (5%)
Doxiciclina	2 (5%)
Trimetoprim-Sulfametoxazolo	2 (5%)

Tabella 6

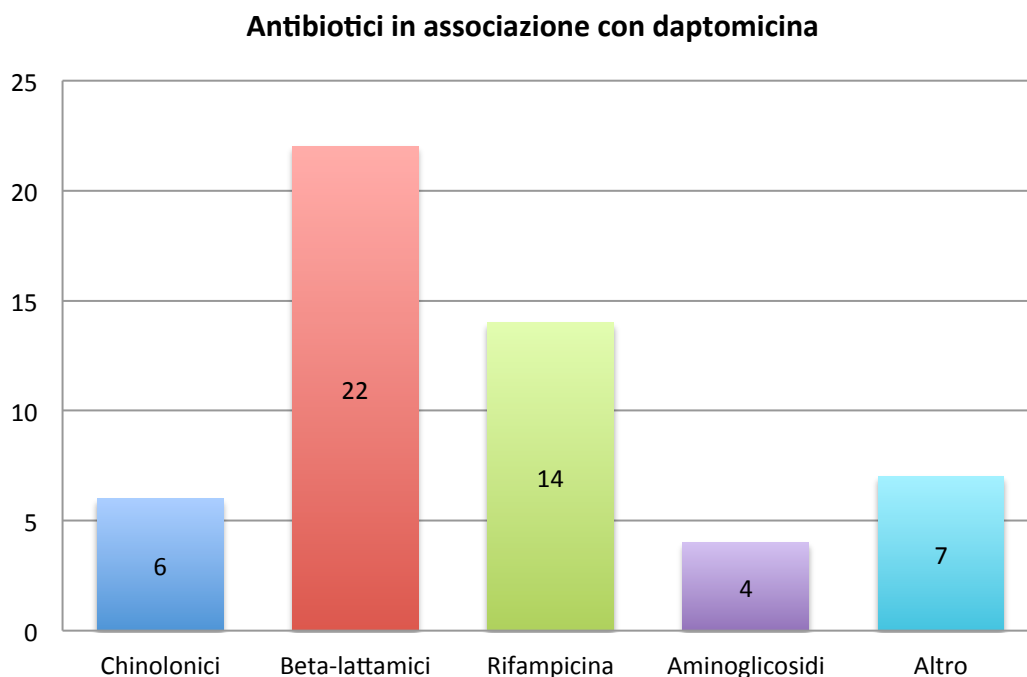


Grafico 6

I dosaggi di daptomicina, la durata della terapia e le reazioni avverse ad essa attribuibili nella popolazione totale sono indicate nella tabella 7:

Caratteristiche terapia daptomicina	
Dose daptomicina	
<6.5mg/Kg/die	47.6% (20)
>6.5mg/Kg/die	52.4% (22)
Durata terapia (gg)	30,2 ± 27,6
Eventi avversi	
Nessuno	80.9% (34)
Aumento CPK	16.7% (7)
Anemia	2.4% (1)

Tabella 7

Analisi dei dati relativi all'outcome

Per valutare l'outcome della popolazione analizzata e dei due gruppi separati sono stati considerati i parametri di recidiva dell'infezione e mortalità a 1 e a 6 mesi dall'estrazione del dispositivo (tabella 8):

Outcome popolazione totale (n=42)	
Morte o recidiva a 1 mese post estrazione	
Decesso	2.4% (1)
Guarigione	97.6% (41)
Recidiva	0% (0)
Non rintracciabile	0% (0)
Morte o recidiva a 6 mesi post estrazione	
Decesso	4.8% (2)
Guarigione	92.7% (39)
Recidiva	0% (0)
Non rintracciabile	2.5% (1)

Tabella 8

Confronto delle due sottopopolazioni (<6.5 e >6.5 mg/Kg/die) e analisi dell'outcome

	Dose >6.5 mg/Kg/die (n=22)	Dose <6.5 mg/Kg/die (n=20)	Confronto tra i 2 gruppi (differenze significative se p<0.05)
Età	63,3 ± 19,9	63,1 ± 14,2	p=0.97
Sesso (maschi)	86.3%	80.0%	p=0.58
Diabete mellito	28%	35%	p=0.59
Immunosoppressione	4.6%	5.0%	p=0.94
Trattamento con steroidi	0.0%	15.0%	maggiore nel pazienti con dose <6.5, p=0.05
Funzionalità renale			
Creatinina	1.0 ± 0.2	1.2 ± 0.9	p=0.34
eGFR	79,5 ± 22,9	76,6 ± 28,4	p=0.73
Imaging ecocardiografico			
TTE+	50.0%	25.0%	p=0.09
TEE+	54.5%	60.0%	p=0.72
ICE+	86.4%.	65.0%.	p=0.10
Tipo di dispositivo			p=0.18
PM	68.1%	40.0%	
ICD	27.3%	50.0%	
ICD-CRT	4.6%	10.0%	
Charlson Comorbidity Index	1,4 ± 1,3	2.5 ± 1,6	maggiore nei pazienti con dose <6.5, p=0.03
Modalità estrazione			p=0.12
Non effettuata	0%	10%	
TV	81.8%	90.0%	
Ch	9.1%	0.0%	
TV+Ch	9.1%	0.0%	
Peso	71,5±11,3	78,7±13,3	p=0.07
Durata terapia daptomicina	33,6 ± 31,9	26,4 ± 22,3	p=0.47
Eventi avversi			p=0.59
Nessuno	77.3%	85.0%	
Aumento CPK	18.1%	15.0%	
Anemia	4.6%	0.0%	
Esito a un mese			p=0.29
Guarigione	100%	95%	
Decesso o recidiva	0%	5%	
Non rintracciabile	0%	0%	
Esito a sei mesi			p=0.63
Guarigione	91%	95.0%	
Decesso o recidiva	4.5%	5%	
Non rintracciabile	4.5%	0.0%	

Antibiotici in associazione con daptomicina, confronto tra i 2 gruppi

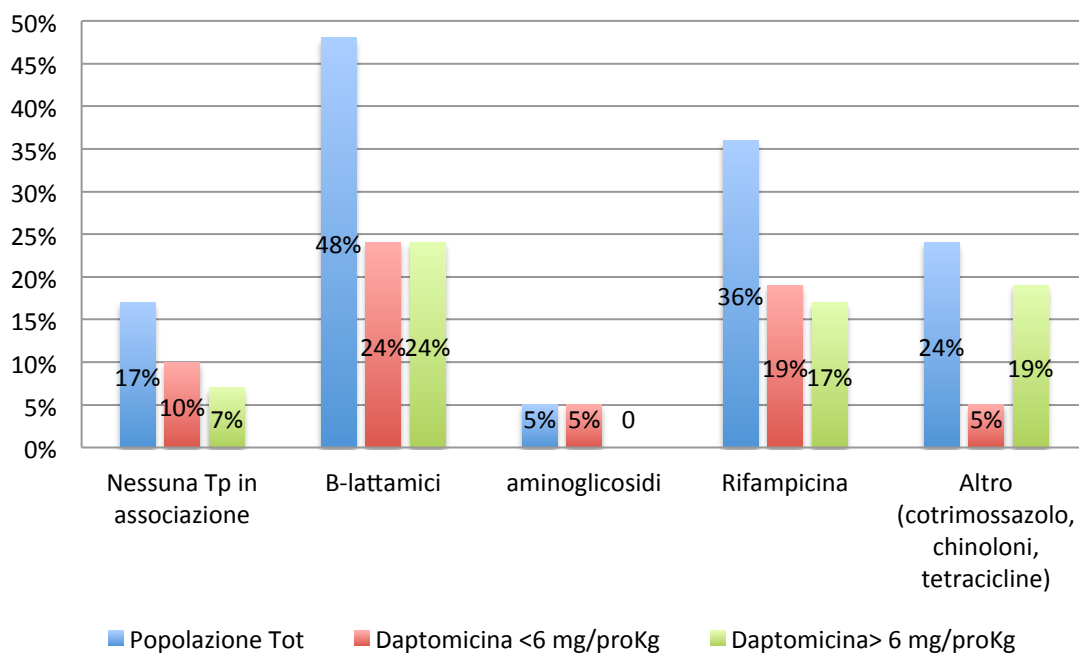


Grafico 7

Outcome globale e dei due gruppi

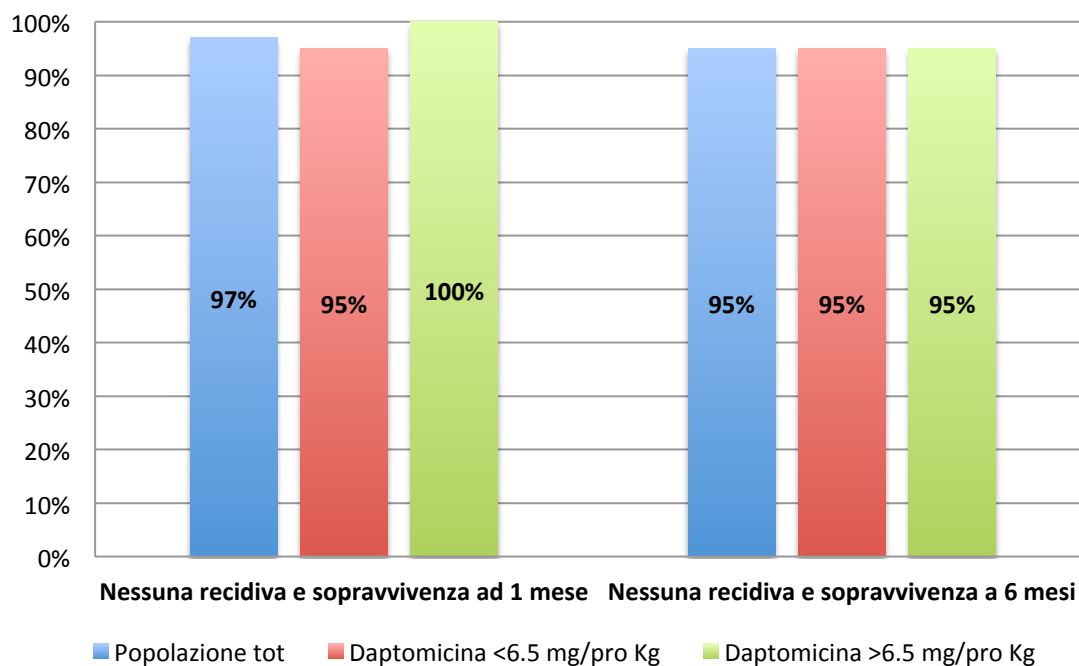


Grafico 8

Nel confronto tra i due gruppi di pazienti trattati con differenti dosi di daptomicina non si sono osservate differenze statisticamente significative riguardo a: età, sesso, peso, diabete, immunosoppressione, eGFR, creatinina, tipo di imaging ecocardiografico utilizzato per la diagnosi, tipo di dispositivo impiantato, metodo usato per l'estrazione. Le differenze statisticamente significative osservate invece sono: il maggior numero di pazienti in trattamento con steroidi nel gruppo trattato con <6.5 mg/Kg (15% vs 0%, $p=0.05$) e un Charlson Score Comorbidity Index maggiore sempre nel gruppo trattato con <6.5 mg/Kg ($1,4 \pm 1,3$ vs $2.5 \pm 1,6$, $p=0.03$). Per quanto riguarda gli esiti ad un mese ed a sei mesi non si sono osservate differenze significative, e nemmeno per quanto riguarda gli eventi avversi attribuibili alla daptomicina. Pertanto si può affermare che la dose della daptomicina non impatta sull'outcome delle endocarditi CIED-correlate se l'intero device viene rimosso.

3. DISCUSSIONE

Questo studio permette di fare alcune considerazioni. Nonostante la daptomicina sia stata ad oggi approvata soltanto per il trattamento delle infezioni della cute e tessuti molli e le endocarditi destre e batteriemia da *S. aureus*, le alte dosi di farmaco per il trattamento delle “difficult-to-treat infections” da germi gram positivi sono state proposte anche in altri contesti clinici diversi dalle endocarditi CIED-correlate, suggerendo che, essendo un antibiotico ad attività battericida concentrazione-dipendente, le alte dosi possano portare ad un maggior tasso di guarigione e clearance microbiologica [145, 146]. Il razionale dell'utilizzo di alte dosi risiede nel fatto che, in alcune infezioni difficili da trattare causate da germi gram positivi, un ostacolo importante al successo terapeutico è la difficoltà del farmaco di raggiungere la sede di infezione in concentrazioni adeguate ($C_{min} > MIC$), difficoltà che aumenta nel caso di pazienti con sepsi e aumentato volume di distribuzione del farmaco o sedi anatomiche difficili da raggiungere [147, 148]. Esistono per questo in letteratura vari studi che appoggiano l'uso di dosaggi giornalieri molto maggiori di 6 mg/Kg per il trattamento di batteriemie da *S. aureus* e endocardite infettiva [149], infezioni della cute e tessuti molli [150], e osteomielite [151] che mostrano ottimi risultati in termini di outcome. La somministrazione di alte dosi viene promossa in tutti questi scenari clinici anche in ragione del fatto che la daptomicina si è rivelata essere un farmaco molto sicuro con poche reazioni avverse di rilievo, anche quando usato a dosaggi alti, come ben esposto nel registro EU-CORE (European Cubicin Outcomes Registry and Experience) [152].

Nel caso però delle endocarditi CIED-correlate le evidenze al riguardo sono poche e derivanti da studi con casistiche limitate o case report. Lo studio da noi effettuato è il primo presente in letteratura in cui si analizza l'impatto sull'outcome dei differenti dosaggi di daptomicina associata all'estrazione del dispositivo nelle endocarditi CIED-correlate. Il primo case report [153] pubblicato di endocardite CIED-correlata trattata con daptomicina a alte dosi associata alla rimozione del dispositivo mostrò l'efficacia di questo approccio, confermato poi da altri tre studi successivi [138-140]. In particolare lo studio di Durante-Mangoni et al su 25 pazienti è quello

numericamente più ampio finora pubblicato, in cui gli autori suggeriscono l'utilizzo off label di dosaggi di daptomicina $>6\text{mg/Kg}$ (anche fino a 10 mg/Kg), data l'efficacia nel determinare la clearance microbiologica (92% nella loro casistica) e la relativa sicurezza di dosaggi così alti del farmaco. Il limite maggiore dello studio in questione è l'assenza di un gruppo di controllo trattato a dosaggi standard di 6mg/kg , necessario per confermare l'effettiva superiorità dello schema terapeutico proposto. In questo senso il nostro studio fornisce un importante contributo, data la numerosità del campione analizzato ($n=42$) e la suddivisione in due gruppi, gruppo di controllo a dosaggi standard e gruppo trattato con alte dosi di daptomicina: l'analisi statistica ha dimostrato la non inferiorità nell'efficacia dei dosaggi standard ($<6\text{mg/Kg}$) rispetto a quelli più alti proposti da Durante-Mangoni et al, ottenendo valori sovrapponibili di sopravvivenza e assenza di recidiva a 1 mese e 6 mesi post estrazione. Questi dati vanno in direzione opposta a ciò che viene osservato in altri contesti clinici, in cui la superiorità delle alte dosi di farmaco è stata ripetutamente osservata.

Le endocarditi CIED-correlate rappresentano però una tipologia di infezioni in cui il ruolo fondamentale nel trattamento è svolto dalla rimozione del dispositivo infetto, in quanto il meccanismo patogenetico centrale è la formazione del biofilm adesivo ai materiali esogeni: in questo scenario la sterilizzazione completa del device è difficilmente raggiungibile con la sola terapia antibiotica, e quindi i dosaggi standard sarebbero sufficienti ad assicurare la clearance microbiologica completa, come appunto dimostrato nel nostro studio. Anche un lavoro molto recente sul ruolo delle alte dosi di daptomicina nelle infezioni complicate di ossa e articolazioni conclude che la terapia chirurgica resta comunque il cardine fondamentale del trattamento, in considerazione della difficoltà di risolvere completamente l'infezione con la sola terapia antibiotica, analogamente alle endocarditi-CIED correlate [154].

Le limitazioni dello studio sono quelle intrinseche degli studi retrospettivi. Altro limite è rappresentato dall'assenza dei dosaggi plasmatici del farmaco: essendo infatti un antibiotico battericida concentrazione-dipendente, l'efficacia della terapia può essere prevista con il rapporto $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ o anche AUC/MIC (AUC : Area Under Curve; MIC : Minimum Inhibitory Concentration), e offrire quindi una comprensione più completa dell'attività del farmaco in ogni paziente. Altro dato mancante è l'analisi

dell'efficacia della terapia di associazione con daptomicina più un altro antibiotico, in particolare con un beta-lattamico: è noto infatti come gli antibiotici che agiscono sulla parete batterica inibendone la sintesi riducono la carica elettrica della membrana cellulare del microrganismo, favorendo così il legame della daptomicina al batterio [155]. Quindi la possibilità di aumentare l'attività della daptomicina con l'associazione ad altri farmaci potrebbe permettere un miglior outcome rispetto all'aumento delle dosi del singolo farmaco.

L'esperienza dell'ospedale di Pisa ha dimostrato inoltre come le concentrazioni di daptomicina sulle valvole cardiache e sulle vegetazioni endocarditiche sia vicina la breakpoint clinico della daptomicina. Infatti essendo la daptomicina legata alle proteine per il 90%, la parte disponibile nel sito di infezione è solo il 10% di quella ritrovata nei tessuti cardiaci [156].

4. CONCLUSIONI

Il nostro studio dimostra che le dosi standard di daptomicina non sono inferiori alle dosi $>6\text{mg/Kg/die}$ nel trattamento delle endocarditi CIED-correlate, sempre e quando sia associata la completa rimozione del dispositivo. La rimozione del CIED associata ad una dose in label di daptomicina, spesso in associazione, potrebbe quindi essere una buona pratica per la gestione di queste infezioni difficili. Le alte dosi sono comunque sicure e ugualmente efficaci, e sono un'opzione da considerare nei pochi casi in cui ci sia l'impossibilità di rimuovere l'intero dispositivo.

Bibliografia

1. Maisel, W.H., *Cardiovascular device development: lessons learned from pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator therapy*. Am J Ther, 2005. **12**(2): p. 183-5.
2. Epstein, A.E., et al., *ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(21): p. e1-62.
3. Zhan, C., et al., *Cardiac device implantation in the United States from 1997 through 2004: a population-based analysis*. J Gen Intern Med, 2008. **23 Suppl 1**: p. 13-9.
4. Uslan, D.Z., et al., *Temporal trends in permanent pacemaker implantation: a population-based study*. Am Heart J, 2008. **155**(5): p. 896-903.
5. Voigt, A., A. Shalaby, and S. Saba, *Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(3): p. 590-1.
6. Mond, H.G., et al., *The world survey of cardiac pacing and cardioverter defibrillators: calendar year 2001*. Pacing Clin Electrophysiol, 2004. **27**(7): p. 955-64.
7. Baddour, L.M., et al., *Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2010. **121**(3): p. 458-77.
8. Greenspon, A.J., et al., *16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(10): p. 1001-6.
9. Voigt, A., A. Shalaby, and S. Saba, *Continued rise in rates of cardiovascular implantable electronic device infections in the United States: temporal trends and causative insights*. Pacing Clin Electrophysiol, 2010. **33**(4): p. 414-9.
10. Cabell, C.H., et al., *Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999*. Am Heart J, 2004. **147**(4): p. 582-6.
11. Uslan, D.Z., et al., *Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study*. Arch Intern Med, 2007. **167**(7): p. 669-75.

12. Johansen, J.B., et al., *Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients*. Eur Heart J, 2011. **32**(8): p. 991-8.
13. Landolina, M., et al., *Long-term complications related to biventricular defibrillator implantation: rate of surgical revisions and impact on survival: insights from the Italian Clinical Service Database*. Circulation, 2011. **123**(22): p. 2526-35.
14. Bongiorno, M.G., et al., *[Iatrogenic risk of permanent pacemaker and defibrillator implantation]*. G Ital Cardiol (Rome), 2009. **10**(6): p. 395-406.
15. del Rio, A., et al., *Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome*. Chest, 2003. **124**(4): p. 1451-9.
16. Lekkerkerker, J.C., et al., *Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry*. Heart, 2009. **95**(9): p. 715-20.
17. Margey, R., et al., *Contemporary management of and outcomes from cardiac device related infections*. Europace, 2010. **12**(1): p. 64-70.
18. Cengiz, M., et al., *Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infections: seven years of diagnostic and therapeutic experience of a single center*. Clin Cardiol, 2010. **33**(7): p. 406-11.
19. Catanchin, A., C.J. Murdock, and E. Athan, *Pacemaker infections: a 10-year experience*. Heart Lung Circ, 2007. **16**(6): p. 434-9.
20. Polyzos, K.A., A.A. Konstantelias, and M.E. Falagas, *Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis*. Europace, 2015. **17**(5): p. 767-77.
21. Hecce, B., et al., *Risk factors for infection of implantable cardiac devices: data from a registry of 2496 patients*. Europace, 2013. **15**(1): p. 66-70.
22. Sohail, M.R., et al., *Risk factors associated with early- versus late-onset implantable cardioverter-defibrillator infections*. J Interv Card Electrophysiol, 2011. **31**(2): p. 171-83.
23. Bloom, H., et al., *Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery*. Pacing Clin Electrophysiol, 2006. **29**(2): p. 142-5.
24. Raad, D., et al., *Implantable electrophysiologic cardiac device infections: a risk factor analysis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012. **31**(11): p. 3015-21.
25. Tompkins, C., et al., *End-stage renal disease predicts complications in pacemaker and ICD implants*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(10): p. 1099-104.

26. Romeyer-Bouchard, C., et al., *Prevalence and risk factors related to infections of cardiac resynchronization therapy devices*. Eur Heart J, 2010. **31**(2): p. 203-10.
27. Sohail, M.R., et al., *Risk factor analysis of permanent pacemaker infection*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(2): p. 166-73.
28. Wiegand, U.K., *Delayed cure from CIED infections: losing only time without risk for patient outcome?* Europace, 2010. **12**(9): p. 1207-8.
29. Mela, T., et al., *Long-term infection rates associated with the pectoral versus abdominal approach to cardioverter- defibrillator implants*. Am J Cardiol, 2001. **88**(7): p. 750-3.
30. Nagpal, A., L.M. Baddour, and M.R. Sohail, *Microbiology and pathogenesis of cardiovascular implantable electronic device infections*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012. **5**(2): p. 433-41.
31. Klug, D., et al., *Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study*. Circulation, 2007. **116**(12): p. 1349-55.
32. de Oliveira, J.C., et al., *Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009. **2**(1): p. 29-34.
33. Al-Khatib, S.M., et al., *The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(8): p. 1536-40.
34. Uslan, D.Z., et al., *Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: results from the REPLACE Registry*. Pacing Clin Electrophysiol, 2012. **35**(1): p. 81-7.
35. Da Costa, A., et al., *Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis*. Circulation, 1998. **97**(18): p. 1796-801.
36. Sohail, M.R., et al., *Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections*. Arch Intern Med, 2011. **171**(20): p. 1821-8.
37. Sandoe, J.A., et al., *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE)*. J Antimicrob Chemother, 2015. **70**(2): p. 325-59.

38. Le, K.Y., et al., *Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections*. Heart Rhythm, 2011. **8**(11): p. 1678-85.
39. Grammes, J.A., et al., *Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(9): p. 886-94.
40. Baman, T.S., et al., *Risk factors for mortality in patients with cardiac device-related infection*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009. **2**(2): p. 129-34.
41. Greenspon, A.J., et al., *Timing of the most recent device procedure influences the clinical outcome of lead-associated endocarditis results of the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort)*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(7): p. 681-7.
42. Tarakji, K.G., et al., *Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes*. Heart Rhythm, 2010. **7**(8): p. 1043-7.
43. Athan, E., et al., *Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices*. Jama, 2012. **307**(16): p. 1727-35.
44. Viganego, F., et al., *Effect of early diagnosis and treatment with percutaneous lead extraction on survival in patients with cardiac device infections*. Am J Cardiol, 2012. **109**(10): p. 1466-71.
45. Klug, D., et al., *Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection*. Heart, 2004. **90**(8): p. 882-6.
46. Habib, A., et al., *Predictors of mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections*. Am J Cardiol, 2013. **111**(6): p. 874-9.
47. Deharo, J.C., et al., *Long-term outcomes following infection of cardiac implantable electronic devices: a prospective matched cohort study*. Heart, 2012. **98**(9): p. 724-31.
48. Da Costa, A., et al., *Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study*. Circulation, 1998. **97**(18): p. 1791-5.
49. Bongiorno, M.G., et al., *Microbiology of cardiac implantable electronic device infections*. Europace, 2012. **14**(9): p. 1334-9.
50. Celard, M., et al., *Pacemaker infection caused by Staphylococcus schleiferi, a member of the human preaxillary flora: four case reports*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(5): p. 1014-5.

51. Lakkireddy, D., et al., *The impact of povidone-iodine pocket irrigation use on pacemaker and defibrillator infections*. Pacing Clin Electrophysiol, 2005. **28**(8): p. 789-94.
52. Sohail, M.R., W.R. Wilson, and L.M. Baddour, *Infections of nonvalvular cardiovascular devices*, in *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, J.E. Bennett, R. Dolin, and M.J. Blaser, Editors. 2014, Elsevier Health Sciences: Philadelphia. p. 1041-1056.
53. Chamis, A.L., et al., *Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators*. Circulation, 2001. **104**(9): p. 1029-33.
54. Uslan, D.Z., et al., *Cardiovascular implantable electronic device infection in patients with Staphylococcus aureus bacteremia*. Pacing Clin Electrophysiol, 2010. **33**(4): p. 407-13.
55. Madhavan, M., et al., *Outcomes in patients with cardiovascular implantable electronic devices and bacteremia caused by Gram-positive cocci other than Staphylococcus aureus*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(6): p. 639-45.
56. Uslan, D.Z., et al., *Frequency of permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator infection in patients with gram-negative bacteremia*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(6): p. 731-6.
57. Karchmer, A.W., *Infections involving cardiac implantable electronic devices*, in *UpToDate*, E.L. Baron, Editor. 2016: Waltham, MA.
58. Spittell, P.C. and D.L. Hayes, *Venous complications after insertion of a transvenous pacemaker*. Mayo Clin Proc, 1992. **67**(3): p. 258-65.
59. Cox, J.N., *Pathology of cardiac pacemakers and central catheters*. Curr Top Pathol, 1994. **86**: p. 199-271.
60. Pfaller, M.A. and L.A. Herwaldt, *Laboratory, clinical, and epidemiological aspects of coagulase-negative staphylococci*. Clin Microbiol Rev, 1988. **1**(3): p. 281-99.
61. Darouiche, R.O., *Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(9): p. 1567-72.
62. von Eiff, C., G. Peters, and C. Heilmann, *Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci*. Lancet Infect Dis, 2002. **2**(11): p. 677-85.
63. Patti, J.M., et al., *MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues*. Annu Rev Microbiol, 1994. **48**: p. 585-617.
64. Francois, P., P. Vaudaux, and P.D. Lew, *Role of plasma and extracellular matrix proteins in the physiopathology of foreign body infections*. Ann Vasc Surg, 1998. **12**(1): p. 34-40.

65. Arrecubieta, C., et al., *The role of Staphylococcus aureus adhesins in the pathogenesis of ventricular assist device-related infections*. J Infect Dis, 2006. **193**(8): p. 1109-19.
66. Veenstra, G.J., et al., *Ultrastructural organization and regulation of a biomaterial adhesin of Staphylococcus epidermidis*. J Bacteriol, 1996. **178**(2): p. 537-41.
67. Kojima, Y., et al., *Antibody to the capsular polysaccharide/adhesin protects rabbits against catheter-related bacteremia due to coagulase-negative staphylococci*. J Infect Dis, 1990. **162**(2): p. 435-41.
68. Kocianova, S., et al., *Key role of poly-gamma-DL-glutamic acid in immune evasion and virulence of Staphylococcus epidermidis*. J Clin Invest, 2005. **115**(3): p. 688-94.
69. Nilsson, M., et al., *A fibrinogen-binding protein of Staphylococcus lugdunensis*. FEMS Microbiol Lett, 2004. **241**(1): p. 87-93.
70. Nilsson, M., et al., *A von Willebrand factor-binding protein from Staphylococcus lugdunensis*. FEMS Microbiol Lett, 2004. **234**(1): p. 155-61.
71. Hoiby, N., et al., *ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014*. Clin Microbiol Infect, 2015. **21 Suppl 1**: p. S1-25.
72. Mack, D., et al., *The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of Staphylococcus epidermidis is a linear beta-1,6-linked glucosaminoglycan: purification and structural analysis*. J Bacteriol, 1996. **178**(1): p. 175-83.
73. Gerke, C., et al., *Characterization of the N-acetylglucosaminyltransferase activity involved in the biosynthesis of the Staphylococcus epidermidis polysaccharide intercellular adhesin*. J Biol Chem, 1998. **273**(29): p. 18586-93.
74. Ziebuhr, W., et al., *Detection of the intercellular adhesion gene cluster (ica) and phase variation in Staphylococcus epidermidis blood culture strains and mucosal isolates*. Infect Immun, 1997. **65**(3): p. 890-6.
75. Patel, R., *Biofilms and antimicrobial resistance*. Clin Orthop Relat Res, 2005(437): p. 41-7.
76. Proctor, R.A., et al., *Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections*. Nat Rev Microbiol, 2006. **4**(4): p. 295-305.
77. Seifert, H., et al., *Small colony variants of Staphylococcus aureus and pacemaker-related infection*. Emerg Infect Dis, 2003. **9**(10): p. 1316-8.
78. Baddour, L.M., et al., *Phenotypic variation of Staphylococcus epidermidis in infection of transvenous endocardial pacemaker electrodes*. J Clin Microbiol, 1990. **28**(4): p. 676-9.

79. von Eiff, C., *Staphylococcus aureus* small colony variants: a challenge to microbiologists and clinicians. *Int J Antimicrob Agents*, 2008. **31**(6): p. 507-10.
80. Massoure, P.L., et al., *Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007. **30**(1): p. 12-9.
81. Karchmer, A.W. and D.L. Longworth, *Infections of intracardiac devices*. *Cardiol Clin*, 2003. **21**(2): p. 253-71, vii.
82. Sohail, M.R., et al., *Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(18): p. 1851-9.
83. Tascini, C., et al., *Micafungin for Candida albicans pacemaker-associated endocarditis: a case report and review of the literature*. *Mycopathologia*, 2013. **175**(1-2): p. 129-34.
84. Hemmersbach-Miller, M., et al., *Cardiac device infections due to Mycobacterium fortuitum*. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2005. **16**(3): p. 183-5.
85. Kestler, M., R. Reves, and R. Belknap, *Pacemaker wire infection with Mycobacterium tuberculosis: a case report and literature review*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009. **13**(2): p. 272-4.
86. Cook, R.J., et al., *Aspergillus infection of implantable cardioverter-defibrillator*. *Mayo Clin Proc*, 2004. **79**(4): p. 549-52.
87. Tascini, C., et al., *First Case of Trichoderma longibrachiatum CIED (Cardiac Implantable Electronic Device)-Associated Endocarditis in a Non-immunocompromised Host: Biofilm Removal and Diagnostic Problems in the Light of the Current Literature*. *Mycopathologia*, 2015.
88. Chua, J.D., et al., *Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices*. *Ann Intern Med*, 2000. **133**(8): p. 604-8.
89. Mulpuru, S.K., V.G. Pretorius, and U.M. Birgersdotter-Green, *Device infections: management and indications for lead extraction*. *Circulation*, 2013. **128**(9): p. 1031-8.
90. Habib, G., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(44): p. 3075-128.

91. Sohail, M.R., et al., *Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(1): p. 46-53.
92. Cacoub, P., et al., *Pacemaker infective endocarditis*. Am J Cardiol, 1998. **82**(4): p. 480-4.
93. Klug, D., et al., *Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management*. Circulation, 1997. **95**(8): p. 2098-107.
94. Arber, N., et al., *Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature*. Medicine (Baltimore), 1994. **73**(6): p. 299-305.
95. Rodriguez, Y., et al., *Cardiac device-related endocarditis complicated by spinal abscess*. Pacing Clin Electrophysiol, 2012. **35**(3): p. 269-74.
96. Baddour, L.M., Y.M. Cha, and W.R. Wilson, *Clinical practice. Infections of cardiovascular implantable electronic devices*. N Engl J Med, 2012. **367**(9): p. 842-9.
97. Sopena, B., et al., *Individualized management of bacteraemia in patients with a permanent endocardial pacemaker*. Clin Microbiol Infect, 2010. **16**(3): p. 274-80.
98. Vilacosta, I., et al., *Infected transvenous permanent pacemakers: role of transesophageal echocardiography*. Am Heart J, 1993. **125**(3): p. 904-6.
99. Victor, F., et al., *[Infections on permanent endocavitary pacemaker leads: value of transesophageal echocardiography]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1995. **88**(12): p. 1875-81.
100. Chiu, W.S. and D. Nguyen, *Pacemaker lead extraction in pacemaker endocarditis with lead vegetation: usefulness of transesophageal echocardiography*. Can J Cardiol, 1998. **14**(1): p. 87-9.
101. Daniel, W.G., et al., *Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations*. Circulation, 1991. **83**(3): p. 817-21.
102. Le Dolley, Y., et al., *Diagnosis of cardiac device-related infective endocarditis after device removal*. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(7): p. 673-81.
103. Lo, R., et al., *Incidence and prognosis of pacemaker lead-associated masses: a study of 1,569 transesophageal echocardiograms*. J Invasive Cardiol, 2006. **18**(12): p. 599-601.
104. Downey, B.C., et al., *Incidence and significance of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead masses discovered during transesophageal echocardiography*. Pacing Clin Electrophysiol, 2011. **34**(6): p. 679-83.

105. Narducci, M.L., et al., *Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(13): p. 1398-405.
106. Bensimhon, L., et al., *Whole body [(18) F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17**(6): p. 836-44.
107. Sarrazin, J.F., et al., *Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(18): p. 1616-25.
108. van Oostrom, A.J., et al., *Positron emission tomography in a complex case of cardiac device-related infection*. Europace, 2012. **14**(12): p. 1806.
109. de Lima Peixoto, G., et al., *Pacemaker-related infection detected by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography*. Int J Infect Dis, 2014. **19**: p. 87-90.
110. Erba, P.A., et al., *Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(10): p. 1075-86.
111. Ploux, S., et al., *Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases*. Heart Rhythm, 2011. **8**(9): p. 1478-81.
112. Durack, D.T., A.S. Lukes, and D.K. Bright, *New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings*. Duke Endocarditis Service. Am J Med, 1994. **96**(3): p. 200-9.
113. Li, J.S., et al., *Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(4): p. 633-8.
114. Dy Chua, J., et al., *The role of swab and tissue culture in the diagnosis of implantable cardiac device infection*. Pacing Clin Electrophysiol, 2005. **28**(12): p. 1276-81.
115. Baddour, L.M., *Cardiac device infection--or not*. Circulation, 2010. **121**(15): p. 1686-7.
116. Rohacek, M., et al., *Bacterial colonization and infection of electrophysiological cardiac devices detected with sonication and swab culture*. Circulation, 2010. **121**(15): p. 1691-7.
117. Pichlmaier, M., et al., *High prevalence of asymptomatic bacterial colonization of rhythm management devices*. Europace, 2008. **10**(9): p. 1067-72.

118. Kleemann, T., et al., *Prevalence of bacterial colonization of generator pockets in implantable cardioverter defibrillator patients without signs of infection undergoing generator replacement or lead revision*. Europace, 2010. **12**(1): p. 58-63.
119. Bongioni, M.G., et al., *Current practice in transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association EP Network Survey*. Europace, 2012. **14**(6): p. 783-6.
120. Bracke, F.A., A. Meijer, and L.M. van Gelder, *Pacemaker lead complications: when is extraction appropriate and what can we learn from published data?* Heart, 2001. **85**(3): p. 254-9.
121. Parry, G., et al., *Complications associated with retained pacemaker leads*. Pacing Clin Electrophysiol, 1991. **14**(8): p. 1251-7.
122. Baddour, L.M., et al., *Nonvalvular cardiovascular device-related infections*. Circulation, 2003. **108**(16): p. 2015-31.
123. Arujuna, A., et al., *Trends, indications and outcomes of cardiac implantable device system extraction: a single UK centre experience over the last decade*. Int J Clin Pract, 2012. **66**(2): p. 218-25.
124. Jones, S.O.t., et al., *Large, single-center, single-operator experience with transvenous lead extraction: outcomes and changing indications*. Heart Rhythm, 2008. **5**(4): p. 520-5.
125. Smith, M.C. and C.J. Love, *Extraction of transvenous pacing and ICD leads*. Pacing Clin Electrophysiol, 2008. **31**(6): p. 736-52.
126. Field, M.E., S.O. Jones, and L.M. Epstein, *How to select patients for lead extraction*. Heart Rhythm, 2007. **4**(7): p. 978-85.
127. Rusanov, A. and H.M. Spotnitz, *A 15-year experience with permanent pacemaker and defibrillator lead and patch extractions*. Ann Thorac Surg, 2010. **89**(1): p. 44-50.
128. Duval, X., et al., *Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(1): p. 68-74.
129. Ruiz, M., et al., *Pacemaker-related endocarditis: clinical features and treatment*. J Heart Valve Dis, 2006. **15**(1): p. 122-4.
130. Ipek, E.G., et al., *Infections of implantable cardiac rhythm devices: predisposing factors and outcome*. Acta Cardiol, 2012. **67**(3): p. 303-10.
131. Pichlmaier, M., et al., *Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(6): p. 1482-90.

132. Trappe, H.J., et al., *Infections after cardioverter-defibrillator implantation: observations in 335 patients over 10 years*. Br Heart J, 1995. **73**(1): p. 20-4.
133. Falcone, M., et al., *Candida infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study*. Medicine (Baltimore), 2009. **88**(3): p. 160-8.
134. Soriano, A., et al., *Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(2): p. 193-200.
135. Durante-Mangoni, E., et al., *Current trends in the management of cardiac implantable electronic device (CIED) infections*. Intern Emerg Med, 2013. **8**(6): p. 465-76.
136. Arbeit, R.D., et al., *The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(12): p. 1673-81.
137. Fowler, V.G., Jr., et al., *Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus*. N Engl J Med, 2006. **355**(7): p. 653-65.
138. Tascini, C., et al., *Cardiovascular implantable electronic device endocarditis treated with daptomycin with or without transvenous removal*. Heart Lung, 2012. **41**(6): p. e24-30.
139. Tumbarello, M., et al., *High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis caused by staphylococcal small-colony variants*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(10): p. 1516-7.
140. Durante-Mangoni, E., et al., *High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(3): p. 347-54.
141. Cosgrove, S.E. and V.G. Fowler, Jr., *Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia*. Clin Infect Dis, 2008. **46 Suppl 5**: p. S386-93.
142. Bertaglia, E., et al., *Antibiotic prophylaxis with a single dose of cefazolin during pacemaker implantation: incidence of long-term infective complications*. Pacing Clin Electrophysiol, 2006. **29**(1): p. 29-33.
143. *Antimicrobial prophylaxis for surgery*. Treat Guidel Med Lett, 2009. **7**(82): p. 47-52.
144. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.

145. Gonzalez-Ruiz, A., et al., *Daptomycin in the Clinical Setting: 8-Year Experience with Gram-positive Bacterial Infections from the EU-CORE(SM) Registry*. Adv Ther, 2015. **32**(6): p. 496-509.
146. Malizos, K., et al., *Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry*. 2016. **35**(1): p. 111-8.
147. Gould, I.M., J.M. Miro, and M.J. Rybak, *Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **42**(3): p. 202-10.
148. Falcone, M., et al., *Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia*. Clin Infect Dis, 2013. **57**(11): p. 1568-76.
149. Liu, C., et al., *Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(3): p. e18-55.
150. Moise, P.A., et al., *Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (> or =8 mg/kg) daptomycin therapy*. Ann Pharmacother, 2009. **43**(7): p. 1211-9.
151. Crompton, J.A., et al., *Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of osteomyelitis: results from the CORE Registry*. J Chemother, 2009. **21**(4): p. 414-20.
152. Seaton, R.A., et al., *Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin((R)) Outcomes Registry and Experience*. 2015. **32**(12): p. 1192-205.
153. Jebran, A.F., et al., *Treatment of cardiovascular implantable electronic device infection with daptomycin*. Pacing Clin Electrophysiol, 2012. **35**(4): p. e105-7.
154. Roux, S., et al., *Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center*. BMC Infect Dis, 2016. **16**(1): p. 83.
155. Dhand, A., et al., *Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: role of enhanced daptomycin binding*. Clin Infect Dis, 2011. **53**(2): p. 158-63.
156. Tascini, C., et al., *Daptomycin concentrations in valve tissue and vegetation in patients with bacterial endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(1): p. 601-2.